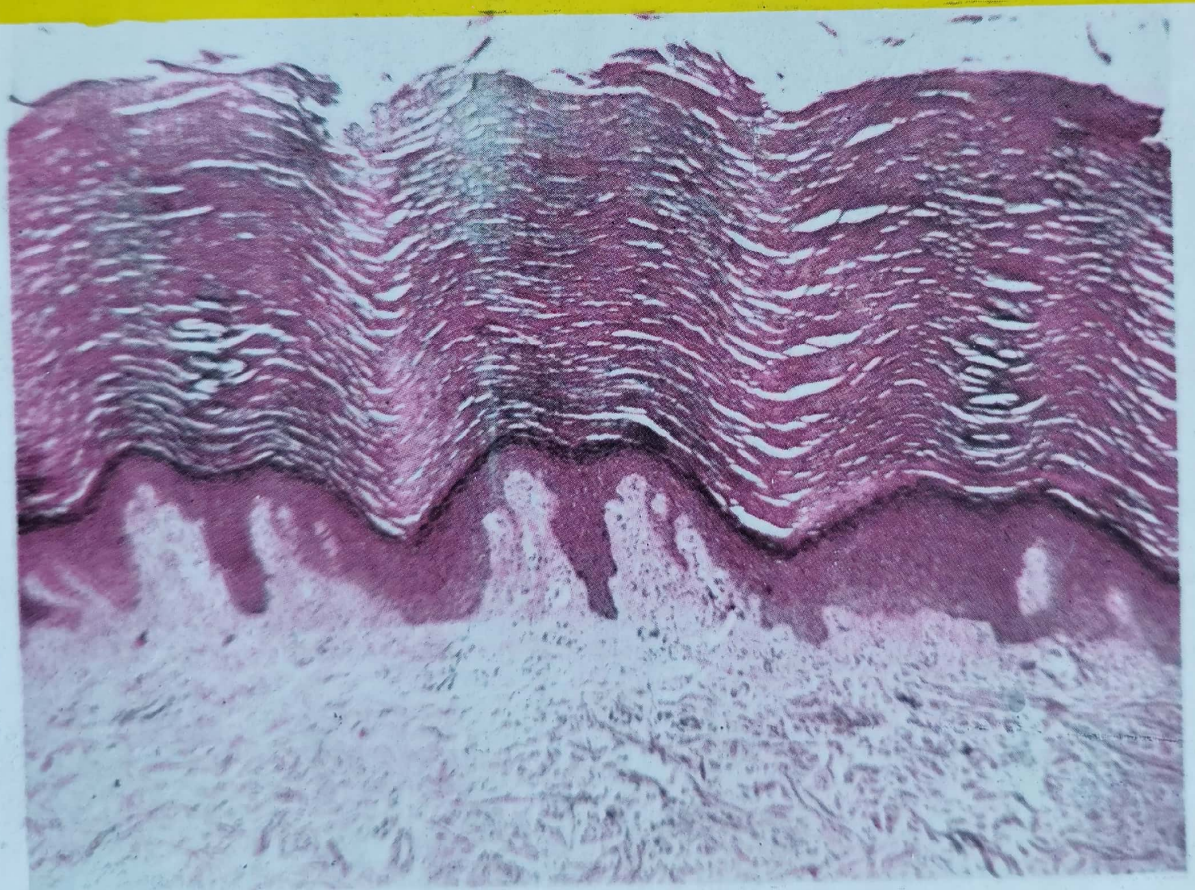
SUB REDACTIA

AL. COLȚOIU

TRATAT DE DERMATO-VENEROLOGIE



VOL. I
partea a II-a

EDITURA MEDICALĂ

616.5 dermatologie

TRATAT DE DERMATO-VENEROLOGIE

Vol. I—partea a II-a

Scanned with OKEN Scanner

CUPRINS

1

TUBERCULOZE CUTANATE — Prof. dr. Al. Colţoiu

	Pag.
1.1. Bacteriologie	
1.1.1. Patogenitate experimentală	10
1.1.2. Fenomenul Koch	11
1.1.3. Structura antigenică şi factorii de patogenitate	11
1.1.4. Reacţia la tuberculină	12
1.2. Criteriile de apreciere a naturii tuberculoase a manifestărilor cutanate	14
1.2.1. Tuberculoza endogenă	15
1.2.2. Tuberculoza exogenă	16
1.2.3. Clasificare	17
1.3. Tuberculozele cutanate tipice	17
1.3.1. Tuberculozele primare	18
1.3.2. Tuberculozele tipice de reinfecţie	18
1.3.2.1. Lupusul tuberculos	19
1.3.2.2. Tuberculozele cutanate hiperplazice	19
1.3.2.3. Scrofuloderma	24
1.3.2.4. Tuberculoza periorificială	26
1.4. Tuberculozele cutanate atipice sau tuberculidele	27
1.4.1. Lichen scrofulosorum	28
1.4.2. Tuberculide nodulare dermice	29
1.4.2.1. Tuberculidele papulo-necrotice	30
1.4.2.2. Tuberculidele lupoide miliare diseminate ale feţei	30
1.4.2.3. Tuberculidele ulceroase Pautrier	32
1.4.2.4. Tuberculidele hipodermice (Eritemul indurat Bazin)	32
1.5. Tratamentul tuberculozelor cutanate	33
1.5.1. Tratamentul chimioterapic şi antibiotic	34
1.6. Profilaxia tuberculozelor cutanate	35
1.7. Infecţii cutanate cu micobacterii atipice — Dr. **Gh. Bucur**	39
	42

2

LEPRA — Prof. dr. Al. Colţoiu

2.1. Bacteriologia bacilului Hansen	48
2.2. Reactivitatea imunologică în cursul leprei	50
2.3. Clasificarea formelor clinice de lepră	53
2.4. Lepra tuberculoidă	54
2.5. Lepra lepromatoasă	55
2.6. Lepra indeterminată	60
2.7. Lepra intermediară, dismorfică sau Border-Line	61
2.8. Reacţii leprotice	63
2.8.1. Reacţii de tip I	64

Scanned with OKEN Scanner

Pag.

2.8.2. Reacţii de tip II 65
2.9. Tratamentul leprei 65
2.10. Complicaţiile terapiei antileproase 69
2.11. Măsuri profilactice 70

3

MICOZELE CUTANEO-MUCOASE — Prof. dr. Al. Colţoiu

3.1. Biologia şi morfologia fungilor patogeni 74
3.2. Diagnosticul de laborator al micozelor cutaneo-mucoase 75
3.3. Dermatofiţiile 82
3.3.1. Etiologie 83
3.3.2. Manifestări clinice ale dermatofiţiilor pielii glabre 86
3.3.3. Onicomicoze provocate de dermatofiţi 95
3.3.4. Pilomicoze provocate de dermatofiţi 98
3.3.5. Dermatofiţiile acute profunde 108
3.3.6. Dermatofiţiile profunde cronice 112
3.3.7. Fiziopatologia şi imunologia dermatofiţiilor 115
3.3.8. Dermatofitidele (micide, tricofitide) 117
3.3.9. Tratamentul dermatofiţiilor 119
3.4. Keratomicozele 126
3.4.1. Pitiriazisul versicolor 126
3.4.2. Eritrasma 133
3.5. Candidoze cutaneo-mucoase 136
3.5.1. Manifestări clinice 140
3.5.1.1. Candidomicoze ale mucoaselor 140
3.5.1.2. Candidomicozele cutanate 144
3.5.1.3. Candidomicozele muco-cutanate cronice 149
3.5.1.4. Candidomicozele viscerale şi sistemice 152
3.5.2. Reactivitatea imunoalergică în candidomicoze 153
3.5.3. Tratamentul candidomicozelor 154
3.6. Micozele cutanate profunde 158
3.6.1. Actinomicoza 158
3.6.2. Micetomul 162
3.6.3. Sporotricoza 166
3.7. Afecţiuni datorate unor fungi „oportunişti“ 170
3.8. Piedra (Tinea nodosa) 172
3.9. Trichomicoza nodoasă axilară 173
3.10. Micozele exotice — Dr. **Gh. Bucur** 176
3.10.1. Blastomicoze 176
3.10.1.1. Blastomicoza adevărată 176
3.10.2. Parablastomicoze 179
3.10.2.1. Blastomicoza nord-americană 179
3.10.2.2. Balstomicoza sud-americană (paracoccidioidomicoza) 182
3.10.2.3. Lobomicoza 185
3.10.2.4. Histoplasmoza 186
3.10.3. Pseudoblastomicoze 192
3.10.3.1. Coccidioidoza 192
3.10.3.2. Cromoblastomicoza 195
3.10.4. Ficomicoza 197
3.10.5. Rinosporidioza 198

4

DERMATOZE PROVOCATE DE PARAZIŢI ANIMALI - Dr. Ana Morfei

4.1. Boli determinate de protozoare 201
4.1.1. Leishmaniozele 201
4.1.2. Toxoplasmoza 213

Scanned with OKEN Scanner

Pag.

4.1.3. Tripanosomiaza africană (boala somnului) 216
4.1.4. Tripanosomiaza americană (boala Chagas) 218
4.1.5. Amibiaza 220
4.2. Boli determinate de helminți 222
4.2.1. Oxiuriaza cutanată 223
4.2.2. Ancylostomiaza 224
4.2.3. Strongiloidoza 226
4.2.4. Trichineloza 228
4.2.5. Filariozele 229
4.2.5.1. Filariozele limfatice 229
4.2.5.2. Filariozele cutanate 231
4.2.6. Cisticercoza 236
4.2.7. Echinococcoza 237
4.2.8. Sparganoza 237
4.2.9. Schistosomiazele (bilharziozele) 238
4.2.10. Larva migrans cutanată 239
4.2.1.1. Larva migrans viscerală 243
4.3. Boli determinate de artropode 243
4.3.1. Dermatoze provocate de acarieni 244
4.3.1.1. Scabia umană — Prof. dr. **Al. Colțoiu** 244
4.3.1.2. Scabia animală — Dr. **Ana Morfei** 256
4.3.1.3. Scabia cerealelor 256
4.3.1.4. Acarioze detriticole 257
4.3.1.5. Trombiculoza 257
4.3.1.6. Demodecidoza 259
4.3.2. Boli determinate de înțepături de căpușe 259
4.3.3. Pediculozele — Dr. **Ana Morfei** 261
4.3.3.1. Pediculoza capului 262
4.3.3.2. Pediculoza corpului 264
5.3.3.3. Pediculoza pubiană (ftiriaza pubiană) 266

5

ALTE MANIFESTĂRI DERMATOLOGICE DETERMINATE DE ÎNȚEPĂTURI ȘI MUȘCĂTURI DE INSECTE — Prof. dr. **Al. Colțoiu**

5.1. Manifestări provocate de mușcături de păianjeni Arachnoida 270
5.2. Accidente provocate de înțepături de himenoptere aculeate 272
5.3. Miazele — Dr. **Ana Morfei** 277

6

MUȘCĂTURI DE ȘERPI — Prof. dr. **Al. Colțoiu**

7

IMUNOPATOLOGIA CUTANATĂ — Dr. **Despina Mateescu**

7.1. Noțiuni generale de imunologie 285
7.1.1. Antigenele 285
7.1.2. Sistemul celulelor care asigură funcțiile imunitare 287
7.1.2.1. Mecanismele răspunsurilor imunitare 289
7.1.2.2. Toleranța imunologică 291
7.1.3. Anticorpii 292
7.1.3.1. Clasele de imunoglobuline 295
7.1.3.2. Funcțiile imunoglobulinelor 297
7.1.3.3. Baza genetică a diversității anticorpilor 298
7.1.4. Reglarea răspunsurilor imunologice 299
7.1.4.1. Celulele imunocompetente și anticorpii 299

Scanned with OKEN Scanner

Pag.

7.1.4.2. Controlul genetic 301
7.1.4.3. Rolul macrofagului în reglarea răspunsurilor imunitare 302
7.1.4.4. Rolul imunologic al tegumentului 304
7.2. Bolile sistemului imunitar 305
7.21. Imunodeficienţele 305
7.2.1.1. Imunodeficienţele primare specifice 305
7.2.1.2. Imunodeficienţele primitive nespecifice 308
7.2.1.3. Deficitele secundare ale imunităţii 309
7.2.1.4. Metode de evaluare a reacţiilor imunologice 311
7.2.2. Bolile alergice sau de hipersensibilitate 322
7.2.2.1. Alergenele 322
7.2.2.2. Tipurile de reacţii alergice 324
7.2.2.3. Explorarea bolnavilor alergici 340
7.2.3. Bolile autoimune 349
7.2.3.1. Rolul defectelor imunoreglării 349
7.2.3.2. Încălcarea regulilor care se opun autoimunizării 351
7.2.3.3. Investigaţii de laborator în bolile autoimune 356
7.2.4. Complementul şi implicaţiile lui în patologia cutanată 360
7.2.4.1. Nomenclatură 361
7.2.4.2. Caracterele sistemului complementului 361
7.2.4.3. Secvenţa de activare a căii clasice 362
7.2.4.4. Calea alternativă de activare 364
7.2.4.5. Activităţi implicate în apărarea gazdei 365
7.2.4.6. Deficite congenitale ale căii clasice a complementului 366
7.2.4.7. Deficitele factorilor din calea alternativă 367
7.2.4.8. Complementul în bolile cutanate 367
7.3. Manifestări cutanate alergice 373
7.3.1. Urticaria şi edemul Quincke 373
7.3.1.1. Urticaria. 373
7.3.1.2. Angioedemul Quincke. 376
7.3.1.3. Etiopatogenia urticariei şi a angioedemului Quincke 377
7.3.1.4. Diagnosticul pozitiv şi diferenţial al urticariei şi angioedemului 387
7.3.1.5. Tratamentul urticariei şi angioedemului 389
7.3.2. Eczema 396
7.3.2.1. Forme morfoclinice de eczemă 396
7.3.2.2. Etiopatogenia eczemei 401
7.3.2.3. Forme etiopatogenice de eczemă 402
7.3.2.4. Principii generale de tratament al eczemei 422
7.3.3. Dermatita atopică Pr. dr. **Al. Colţoiu** 424
7.3.3.1. Aspecte clinice 427
7.3.3.2. Complicaţiile dermatitei atopice 435
7.3.3.3. Manifestări alergice asociate dermatitei atopice 437
7.3.3.4. Alte manifestări patologice asociate dermatitei atopice 439
7.3.3.5. Investigaţii practicate în dermatita atopică 448
7.3.3.6. Modificări ale personalităţii la atopici 449
7.3.3.7. Modificări biologice în dermatita atopică 450
7.3.3.8. Consideraţii etiopatogenice 450
7.3.3.9. Profilaxia şi tratamentul dermatitei atopice 460
7.3.4. Eczematidele Dr. **Despina Mateescu** 165
7.3.4.1. Eczematidele pitiriaziforme 465
7.3.4.2. Eczematidele psoriaziforme 466
7.3.4.3. Eczematidele figurate 466
7.3.4.4. Placardele de paracheratoză infecţioasă 466
7.3.5. Pruritul 466
7.3.5.1. Mecanismele apariţiei pruritului 468
7.3.5.2. Prurite localizate 468
7.3.5.3. Prurite generalizate 469
7.3.6. Prurigo-ul 471
7.3.6.1. Prurigo-uri acute 472
7.3.6.2. Prurigo-uri subacute 472
..... 476

Scanned with OKEN Scanner

Pag.

7.3.6.3. Prurigo-uri cronice 477
7.3.6.4. Principii generale de tratament în prurigo-urile cronice 479
7.3.7. Neurodermita 479
7.3.8. Vascularitele alergice 481
7.3.8.1. Etiopatogenia vascularitelor alergice 483
7.3.8.2. Manifestările clinice ale vascularitelor alergice 485
7.3.9. Afte și aftoze. Sindromul Behçet Dr. **Gh. Bucur** 514
7.3.9.1. Clasificare 515
7.3.9.2. Aftoze cu evoluție benignă 515
7.3.9.3. Aftoze cu evoluție malignă 521
7.3.10. Eritemul exsudativ polimorf Prof. **Al. Colțoiu** 529
7.3.10.1. Forma minoră 529
7.3.10.2. Forma majoră (Sindromul Stevens-Johnson) 532
7.3.11. Sindromul Lyell 539
7.3.11.1. Aspecte clinice 539
7.3.11.2. Conduita terapeutică 545
7.3.12. Reacții adverse cutanate la medicamente 547
7.3.12.1. Reacții prin supradozare la pacienți normali 547
7.3.12.2. Reacții adverse care survin la pacienții susceptibili cu intoleranță și idiosincrazie 549
7.3.12.3. Reacții alergice cutanate postmedicamentoase 549
7.3.12.4 Manifestări clinice cutante și sistemice alergice de natură iatrogenă 553
7.3.12.5. Afecțiuni autoimune induse de medicamente 564
7.3.13. Manifestări iatrogene nealergice 565
7.3.14. Tratamentul reacțiilor adverse la medicamente 570

Scanned with OKEN Scanner

1

TUBERCULOZE CUTANATE

Prof. dr. Al. COLȚOIU

Tuberculozele cutanate sînt procese morbide cauzate de infecția tegumentului cu bacili Koch sau, în cazul tuberculidelor, prin hipersensibilizarea organului cutanat la produși de metabolism ai acestor germeni. Ele îmbracă aspectele clinice polimorfe iar cîteva din aceste forme se localizează și pe mucoasele externe.

Marea majoritate a tuberculozelor cutanate sînt manifestări de reinfecție din focare bacilare profunde și mai ales pulmonare, de unde secundar este însămînțată pielea pe cale limfatică, prin contiguitate sau pe cale hematogenă, alteori contaminarea făcîndu-se cu bacili din mediul extern ca heteroinfecții sau autoinoculări.

Date fiind strînsele raporturi atît sub aspect epidemiologic, etiopatogenic cît și al combaterii și profilaxiei, între tuberculozele cutanate și tuberculozele profunde și mai ales cea pulmonară, care reprezintă peste 80% din localizările acestei boli, vom trece în revistă unele probleme de ordin general ale acestei infecții micobacteriene.

Sînt cunoscute realizările de necontestat în combaterea acestei boli, obținute prin introducerea unor metode terapeutice și profilactice la care medicina a avut acces în ultimele decenii. Cu toate aceste mari progrese, la peste 100 de ani de la descoperirea b. Koch (1882), în majoritatea țărilor din lume și, în deosebi, în țările în curs de dezvoltare, tuberculoza continuă să fie o problemă prioritară de sănătate publică.

OMS nu dispune de date certe privind incidența infecției tuberculoase decît din puține țări ale lumii, întrucît în țările în curs de dezvoltare nu există un sistem informațional eficient iar în țările dezvoltate vest-europene o evidență corectă este stînjenită de practica particulară.

Din datele disponibile din ultimele 2—3 decenii, reies unele orientări asupra evoluției tuberculozei. Astfel, în țări cu un standard economic mai ridicat și în care s-au desfășurat acțiuni sistematice de luptă antituberculoasă, morbiditatea a scăzut de la peste 800/100.000 locuitori, cît era imediat după cel de al doilea război mondial, la 50 și sub 50 la 100.000 locuitori iar mortalitatea tbc de la 150—200 a scăzut la 3—4 la 100.000 locuitori.

În unele țări nord-europene și în SUA, scăderea a fost sub aceste niveluri minimale, încît la un moment dat s-a avansat ideea unei posibile eradicări a tuberculozei, prematură pentru majoritatea țărilor din lume, inclusiv pentru țările mai sus amintite.

Scanned with OKEN Scanner

În țările din sud-estul Asiei, Africa, America latină, deși s-au notat scăderi, se mențin niveluri de 300/100.000 locuitori pentru morbiditate și de 20/100.000 locuitori pentru mortalitate.

Se estimează că pe plan mondial apar 3,7 milioane cazuri noi cu baciloscopie pozitivă și în jur de 4 milioane cu baciloscopie negativă (surse potențiale de infecție) și că se înregistrează 500.000 decese anual prin această boală.

Un aspect alarmant al problemei îl reprezintă faptul că la 2/3 din populația globului scăderile de morbiditate tbc obținute prin acțiunile antituberculoase sînt contracarate de creșterile în cifre absolute ale cazurilor de tuberculoză datorite „exploziei demografice", încît pe plan mondial asistăm la o creștere a numărului absolut de cazuri de tuberculoză.

În țara noastră, imediat după cel de al doilea război mondial ne situam pe penultimul loc din Europa în ce privește morbiditatea prin tbc (800—100 de cazuri la 100.000 locuitori), iar mortalitatea atingea valori de 200/100.000 locuitori.

În 1982, morbiditatea prin tuberculoză la noi în țară era de 60 la 100.000 locuitori iar mortalitatea de 3,6 la 100.000 locuitori. Această morbiditate a ajuns în 1984 la 59 la 100.000 și la 57,7 la 100 000 în 1985. Incidența tuberculozei în rîndul copiilor era foarte ridicată înainte de 1977, ca să ajungă în 1985 la 8,4 la 100 000.

Aspectele negative în rezolvarea problemei tuberculozei în majoritatea țărilor lumii și în special în țările în curs de dezvoltare sînt legate de nivelul economico-social scăzut al acestor țări și, corelat cu aceasta, de insuficiența cantitativă și calitativă a mijloacelor moderne de luptă antituberculoasă. Cît privește tuberculozele cutanate, acestea sînt foarte rare în țările avansate. Astfel, rezultatele unui studiu făcut între 1971—1981 în SUA și Marea Britanie, relevă că cele mai multe tuberculoze cutanate sînt produse de micobacterii atipice (M. marinum, M. Kansii, M. fortuitum, M. chelonii) respectiv 103, cazuri față de 87 cazuri ce au avut ca agent etiologic M. tuberculosis. În Franța în 1959 se înregistrează 2 tuberculoze cutanate la 100.000 locuitori, iar în 1984 două loturi care grupau 35 de cazuri de asemenea manifestări tuberculoase au constituit obiectul a 2 teze de doctorat. În Polonia, în 1983 se semnala creșterea incidenței tbc cutanate, în special a gomelor și lupusului tuberculos. În Africa de Nord, tuberculoza cutanată este relativ frecventă, fiind considerată astăzi de unii „o maladie tropicală". În Algeria (Alger, Constantine) tuberculozele cutanate reprezintă 2,5% dintre afecțiunile cutanate spitalizate (1963).

În țara noastră, incidența tuberculozelor cutanate altădată ridicată, mai ales în mediul rural, s-a redus foarte mult, asemenea cazuri fiind astăzi cu totul sporadice, datorită marilor progrese terapeutice și intensei acțiuni de combatere și profilaxiei acestei maladii.

1.1. BACTERIOLOGIE

Mycobacterium tuberculosis sau b. Koch are ca habitat natural țesuturile indivizilor bolnavi. Se prezintă sub formă de bastonașe subțiri de 1,5—3,5 microni, drepte sau incurbate; în frotiuri, bacilii apar izolați sau grupați cîte 2—3 cu aspect de litere în unghi (N, X, Z). Se colorează la cald,

Scanned with OKEN Scanner

mai bine prin coloraţia Ziehl-Nielsen, fiind acido-alcoolo-rezistenţi, semn patognomonic pentru diagnosticul de gen Mycobacterium. Pentru aceasta, speciile Mycobacterium „atipice" şi nepatogene nu pot fi, în general, diferenţiate microscopic de M. tuberculosis şi bovis.

Există trei specii de micobacterii foarte patogene ce pot infecta şi organul cutanat: M. tuberculosis, M. bovis şi M. avium. M. tuberculosis este cel mai frecvent izolat din tuberculozele cutanate. M. bovis s-a găsit numai în 4—6% din cazuri, îndeosebi în tbc verucoasă, mai rar în lupusul tuberculos şi scrofuloderma, iar M. avium a fost întîlnit cu totul excepţional.

Mycobacteriile patogene, tuberculosis şi bovis, ca şi majoritatea celor condiţionat patogene, cresc numai pe medii speciale, lent, în 2—4 săptămîni, la temperatura de 37°C. Mediile solide actuale precum mediul Loewenstein Jensen conţine gălbenuş de ou, asparagină, feculă de cartof, glicerină, săruri. La mediile de izolare se adaugă şi inhibitori ai florei de contaminare, ca verdele malachit.

Pentru diferenţierea M. tuberculosis de celelalte specii de Mycobacterii, inclusiv de M. bovis, se foloseşte testul Konno pozitiv, cînd se produce acid nicotinic.

M. tuberculosis este omorît în 30 de ore de U.V. directe şi în 10—20 zile de lumina solară şi uscăciune; la adăpost de lumină şi la uscăciune rezistă 6—8 luni; în ser fiziologic este omorît în 10 minute la 60°C şi în 30 secunde la 80°C.

1.1.1. PATOGENITATE EXPERIMENTALĂ

Toate mamiferele sînt sensibile la infecţia experimentală şi chiar naturală cu speciile patogene; mari variaţii de răspuns au loc în raport cu cantitatea inoculată (număr de bacili) şi calea de inoculare (i.v., s.c., intraplantar). M. tuberculosis este foarte patogen pentru cobai şi şoarece. Cobaiul este cel mai sensibil la infecţia tuberculoasă, făcînd infecţie chiar după inoculare cu un singur B.K. Infecţia cobaiului este 100% mortală în interval de 1 1/2 — 8 luni. Tehnic, se face o inoculare subcutanată a fragmentelor din leziuni cutanate tuberculoase bogate în bacili (ulcer tbc., gome tuberculoase etc.), care duce la apariţia unui tip de infecţie denumită „Villemin", cu şancru de inoculare, adenopatie satelită, generalizare şi exitus.

În formele sărace în bacili (lupus tbc., tuberculide) rezultatele pot fi negative, preconizîndu-se mai multe treceri succesive, pornind de la ţesutul ganglionar care la prima inoculare prezintă leziuni minime. După cîteva treceri, cobaiul poate face o tuberculoză generalizată.

1.1.2. FENOMENUL KOCH

Dacă unui cobai căruia i s-a provocat o primoinfecţie bacilară, la 4—5 săptămîni după tuberculizarea sa, i se face o nouă inoculare subcutanată, în cealaltă coapsă are loc o reacţie de hipersensibilizare. În două zile la acest nivel se formează un nodul urmat de necroză cu eliminarea întregului conţinut cazeos şi cicatrizare. Animalul imunizat şi hiperergic s-a apărat puternic şi a eliminat noua infecţie, dar va muri din cauza focarelor bacilare multiple interne, care nu pot fi eliminate şi care s-au produs înainte de imunizarea organismului.

Scanned with OKEN Scanner

1.1.3. STRUCTURA ANTIGENICĂ ȘI FACTORII DE PATOGENITATE

Virulența b. Koch variază în raport cu specia animală. Astfel, virulența acestei bacterii este mai redusă la om, primoinfecția omului evoluînd inaparent la 97% dintre cazuri și determinînd totodată și o bună imunitate antituberculoasă, în timp ce primoinfecția cobaiului este 100% letală. Patogenitatea variază de la o tulpină la alta. Acest bacil este acido-alcoolo-rezistent, proprietate care se datorește structurii peretelui celular, alcătuit din mureină legată covalent cu un glicolipid în care este cuprins și acidul mycolic, ceea ce îi conferă rezistență față de enzimele din organismele mamiferelor.

Virulența acestei bacterii este asigurată de factorul „cord", o materie capsulară cu funcție antifagocitară, reprezentată de un lichid complex secretat de germeni. Bacilii înglobați în acest lichid rămîn cu aceeași orientare formînd „corzi". Acest factor asigură bacteriei capacitatea de colonizare inițială prin rezistența la înglobare în polimorfonucleare și înmulțire extracelulară. Tulpinile care nu secretă acest lichid sînt slab virulente, pot provoca microinfecții inaparente și cu potențial imunostimulant și sensibilizant.

Dintr-o astfel de variantă, obținută de Calmette și Guérin prin mai multe pasaje pe medii cu bilă a unei tulpini bovine, se prepară vaccinul BCG (bilivaccin Calmette-Guérin).

Bacilul Koch este o bacterie facultativ intracelulară, putîndu-se înmulți și în macrofagele organismului.

Complexul lipoproteic ca atare, din care face parte și tuberculina din peretele celular, este foarte antigenic și capabil să realizeze instruirea imunologică primară. Nici lipidul și nici proteina (tuberculina) nu sînt antigenice în stare pură.

Imunitatea în tuberculoză este de tip celular, mediată de limfocitele T. Apărarea gazdei față de b. Koch constă în principal în dezvoltarea reacției imunocelulare specifice, în care este cuprinsă și o activare specifică a macrofagelor. La animalele lipsite de limfocite imunodependente, chiar infecțiile cu tulpini avirulente, cum este BCG, pot fi fatale.

Cît privește rolul macrofagelor, experimental s-a demonstrat că aceste celule „activate" dintr-un organism imun, care au fagocitat pînă la 5 b. Koch, sînt capabile să împiedice multiplicarea lor intracelular și să-i omoare, în timp ce macrofagele „neactivate", provenite de la un animal normal nu pot preveni multiplicarea intracelulară a b. Koch.

Complexul lipoproteic are și un rol sensibilizant. Cercetările de imunologie au pus semn de egalitate din punct de vedere al mecanismului de producere între imunitatea mediată de celule și fenomenele de sensibilizare. Starea de rezistență și de sensibilizare se transmite cu ajutorul limfocitelor.

Rolul jucat de anticorpii umorali în apărarea antituberculoasă este în general negat. Există totuși experiențe care arată că anticorpii circulanți, fără să poată conferi o protecție directă, au un rol opsonizant putînd determina o fixare a complementului pe suprafața germenilor, favorizînd astfel fagocitoza lor de către macrofage.

Primoinfecția tbc este procesul ce se realizează prin pătrunderea bacililor Koch în organismul neimunizat și nevaccinat. Datorită redusei sale virulențe pentru om, primoinfecția evoluează aproape întotdeauna inaparent (97% din cazuri), determinînd o bună imunizare care se constată prin rezis-

Scanned with OKEN Scanner

tența la reinfecție, la indivizi care au făcut complexul primar. Acesta are loc în mod obișnuit în țesutul pulmonar.

Trăsăturile principale ale infecției tbc constau în capacitatea bacililor Koch de a se înmulți în țesutul gazdei, cu pondere în țesutul pulmonar și ganglionii regionali hilari, unde inițiază un proces de instruire imunologică. Evoluția ulterioară a bolii depinde de virulența și cantitatea germenilor inoculați, de sediul infecției și de răspunsul gazdei. Prin instalarea imunității mediate celular, înmulțirea germenilor încetează și are loc delimitarea rapidă a focarului infecțios pulmonar și ganglionar prin mobilizarea de limfocite și monocite. Urmează delimitarea și sterilizarea bacteriologică a focarului, cel mai adesea fie cu restitutio ad integrum, fie cu calcifiere și fibroză, nodulii calcificați în parenchim și ganglionii hilari fiind mărturia radiologică a primoinfecției tbc.

După primoinfecție, reacția la tuberculină devine pozitivă. Cu cît contaminările sînt mai frecvente cu atît infecția primară are loc la o vîrstă mai mică, 50% pînă la 5 ani și 90% pînă la pubertate. Mai rar, la copii ale căror mecanisme de apărare antiinfecțioasă sînt deficitare (după boli infecțioase, anergizante, distrofice, defecte imunocelulare etc.), primoinfecția poate să evolueze grav, ca boală generalizată, situații foarte rare astăzi în țările avansate datorită vaccinării BCG adoptată în mai toate țările.

Ca urmare a imunizării prin primoinfecție sau vaccinare, contaminările ulterioare nu mai lasă urme, procentul celor care fac boala de reinfecție fiind redus.

Boala de reinfecție interesează adolescentul și adultul care se contaminează repetat și cu un inocul important.

Accesul b. Koch în organul afectat este facilitat de un defect de apărare locală, de hiporeactivitate imunocelulară temporară sau o stare de anergie. La cei care mai au capacitate de a dezvolta reacții imune cu limfocite T (test la tuberculină, TTL și test de migrare a leucocitelor pozitive), apar forme granulomatoase, cu limfocite numeroase, cu epiteloide induse de acțiunea fosfatidelor și a mediatorilor eliberați de limfocite T, care determină transformarea macrofagelor și celulelor reticulo-histiocitare în epitelioide etc. Numărul de germeni în astfel de leziuni este redus.

Pe de altă parte, în extrema cealaltă, anergică, cu absența reacției imunocelulare, apar leziuni multiple, diseminate, țesuturile infectate conțin mulți bacili ce nu au putut fi eliminați, macrofage, polinucleare, dar puține limfocite. În formele anergice leziunile tisulare sînt determinate mai ales de toxicitatea bacililor. Tipul de reacție anergic este întîlnit îndeosebi la vîrste foarte tinere, la bătrîni și imunodepresați.

Reacția gazdei la invazia bacililor variază în funcție de virulența și cantitatea inoculului, de factorii nespecifici precum vîrsta și starea generală a sănătății. Astfel, diabetul, bolile infecțioase, sarcina, dereglările balanței imunologice ce pot surveni în leucemii, limfoame, corticoterapia de durată, sînt condiții favorabile înmulțirii și diseminării bacililor.

Mizeria, promiscuitatea, lipsa de igienă cresc riscul infecției. Actualele posibilități terapeutice, igienico-sanitare și sociale au redus în mare parte importanța acestor din urmă factori în evoluția bolii. În ce privește bolile cutanate, trebuie relevat că ele creează porți de intrare la acest nivel, iar frigul are un efect de localizare ca în eritemul indurat Bazin. Un rol îl au și factorii

Scanned with OKEN Scanner

climatici și geografici. Studii pe pedigree-uri familiale și pe gemeni mono- și dizigoți au arătat importanța eredității, ca dispoziție morbidă favorizantă în apariția bolii și care are o pondere de două ori mai mare față de factorii de mediu.

Am arătat că în apariția manifestărilor cutanate tuberculoase hotărîtoare este interrelația dintre gazdă și bacterie, care determină substratul biopatologic fundamental al oricărui proces infecțios.

Modificările imunoalergice ce survin în reactivitatea organismului, în urma primoinfecției, influențează întreaga desfășurare ulterioară a proceselor tuberculoase ce pot surveni la nivel cutanat, manifestări predominant de reinfecție, ce pot fi generate de însămînțarea endogenă secundară sau în urma unei reinoculări exogene.

1.1.4. REACȚIA LA TUBERCULINĂ

Încă din 1906, von Pirquet a observat că aplicarea unei picături de tuberculină pe pielea în prealabil scarificată a unui individ atins de o tuberculoză activă sau latentă, este urmată după 24—48 de ore de o reacție locală inflamatorie, papulo-nodulară, ce poate ajunge pînă la necroză, și care dispare în 7 zile. Observația acestui pediatru vienez a stat la baza metodei de testare cutanată și de diferențiere cu ajutorul acestei tehnici investigative a persoanelor care au suferit infecția bacilară prealabilă, de cei indemni, ca și la enunțarea pentru prima dată a noțiunii de alergie (reacție modificată). Această reacție de hipersensibilizare mediată celular nu este întotdeauna asociată cu imunitatea, cu protecția gazdei. Astfel, Wilson și colab. au constatat că animalele imunizate cu B.K. omoriți, care dezvoltau o reacție moderată la tuberculină, rezistau la inoculare cu o cantitate mică de bacili. Spre deosebire de acestea, animalele care după imunizare dezvoltau reacții intense la tuberculină, după reinoculare vor ajunge la exitus printr-o infecție tuberculoasă progresivă, într-un timp mai scurt decît animalele care nu au fost imunizate în prealabil. Aceste observații au acreditat opinia că o reacție de hipersensibilizare moderată la tuberculină este sinonimă cu imunitatea, în timp ce reacțiile excesive pot produce leziuni tisulare atît de severe încît anulează efectele protectoare.

Studii electronooptice recente ale biopsiilor obținute din testele la tuberculină au dus la concluzia că există două forme calitative de hipersensibilitate atît la om cît și la animal. Este vorba de un tip de reacție mai moderată, despre care am arătat că se însoțește de o rezistență satisfăcătoare, eficientă față de invazia bacilară și de tipul de reacție exsudativă, necrotică care indică adesea o infecție bacilară activă.

O reacție intensă la tuberculină indică necesitatea unui examen clinic, radiologic și bacteriologic, deoarece poate apare în cursul unei infecții tbc în plină evoluție.

Într-o colectivitate, numărul persoanelor cu reacții puternice este proporțional cu frecvența surselor deschise de contagiune, indicînd procese tuberculoase active. Există și persoane cu reacții reduse la tuberculină, care pot fi reacții specifice în curs de ștergere sau determinate de infecții date de micobacterii atipice condiționat patogenice (M. scrofulaceum, M. marinum etc.), întrucît tuberculina dă reacții imunologice încrucișate, antigene tuberculinice putînd fi preparate din oricare specie de micobacterii.

Scanned with OKEN Scanner

Pot exista, ca atare, false reacții pozitive la tuberculină prin reactivitate încrucișată, după cum există și false reacții negative la pacienții anergici și la unii indivizi normali vaccinați cu BCG (ex. eschimoșii care trăiesc într-un mediu practic lipsit de micobacterii, nu rămîn pozitivi după BCG, dar păstrează protecția conferită de vaccin).

Corticoterapia și tratamentul cu calciferol scad reactivitatea cutanată la tuberculină. Testarea la tuberculină se poate face cu: tuberculină brută (veche), obținută din supernatantul fiert al unei culturi de bacili Koch; cu PPD, amestec bogat în proteine în care intră și hidrați de carbon și cîteva lipide, produs stabil, dar nu deosebit de specific, căci poate da reacții încrucișate cu alte specii de micobacterii; mai recent, s-a preparat un antigen prin ultrasonarea microorganismelor mobile, urmată de filtrare, care prezintă un grad mai mare de specificitate prin păstrarea tuturor determinantelor antigenice. La persoane tuberculizate, trecute prin infecție sau cu infecții evolutive, tuberculina poate da o reacție focală, cu inflamarea focarelor tuberculoase existente și transformarea lor în procese evolutive și cu febră și alte fenomene generale. Folosindu-se cantități mici de tuberculină strict intradermic, pe fața anterioară a antebrațului (r. Mantoux) care permite o dozare mai exactă a cantității de tuberculină introdusă, se determină de obicei reacții locale, nepericuloase, care demonstrează că organismul a făcut o infecție tuberculoasă sau a fost vaccinat și este imunizat. Cînd se folosește tuberculină brută se începe cu 0,1 ml din diluția 1/10 000, urmată în cazul reacției negative de o cantitate de 10, apoi de 100 de ori mai mare. În cazul utilizării PPD se injectează IDR 1—2 unități test în volum de 0,1 ml. Se preferă citirea la 72 de ore, avînd în vedere că la 48 de ore mai poate persista o reacție mediată de anticorpi umorali. Reacția pozitivă se traduce prin induratie locală cu o mărime de 9 mm în diametru, eritem și uneori, la hiperergici, flictene cu necroză și ulcerații. La persoanele neimunizate reacția este negativă.

1.2. CRITERIILE DE APRECIERE A NATURII TUBERCULOASE A MANIFESTĂRILOR CUTANATE

Pentru a afirma natura tuberculoasă a unei leziuni cutanate, există șase probe, dintre care trei au o valoare absolută, iar celelalte trei una relativă.

Primele trei probe de importanță majoră sînt: a) prezența B.K. în leziuni constatată prin examen microscopic pe cupe histologice sau prin omogenizarea țesutului tuberculos. Cantitatea de germeni în tuberculozele tipice variază în raport cu diferitele forme: bacilii sînt numeroși în ulcerul și șancrul tuberculos, abundenți citeodată în tuberculoza verucoasă, frecvenți în foliculii din gome și foarte rari în lupusul tbc.; b) izolarea B.K. pe mediile de cultură speciale prin însămînțări din leziunile tuberculoase; c) inocularea pozitivă la cobai cu fragmente din leziunile cutanate. Cantitatea și virulența germenilor este considerabilă cînd provin din ulcerul tbc și din scrofulodermă, moderată la cei care sînt izolați din tbc verucoasă și minimă la cei din lupusul tbc.

În tuberculozele cutanate atipice, rezultatele cercetărilor bacteriologice rămîn în marea majoritate a cazurilor negative, acestea fiind socotite ca

Scanned with OKEN Scanner

expresia unei sensibilizări a organismului față de produșii de metabolism ai bacililor Koch din focarele profunde.

Celelalte trei probe cu valoare relativă sînt:

a) reacția focală la tuberculină sau i.d.r. locală pozitivă. Aceasta din urmă nu are mare valoare, arătînd doar că bolnavul a fost cîndva în contact cu bacilul Koch, fără să poată proba că dermatoza pe care o cercetăm este de natură bacilară. Reacția focală are însă o semnificație diagnostică importantă și se traduce prin congestia și inflamația focarului tuberculos. Reacția focală la tuberculină poate fi obținută și prin metoda transcutanată Moro (fricționarea suprafeței leziunii cu o pomadă ce conține și tuberculină brută) sau prin metoda epicutană Nathan Kallos;

b) structura histologică tuberculoasă sau tuberculoidă, element puternic de prezumpție asupra originii bacilare a leziunilor studiate;

c) antecedentele tuberculoase și coexistența cu alte manifestări tuberculoase au jucat un rol important în concepția asupra tuberculidelor prin acestea căutîndu-se a se suplini lipsa semnelor de certitudine. Și ele nu pot constitui decît un semn de prezumpție.

Criteriile absolute se întîlnesc în tuberculozele cutanate tipice, cele relative aparțin tuberculidelor sau tuberculozelor cutanate atipice. Actualmente obligativitatea criteriilor cu valoare absolută tinde să diminue, crescînd însă ponderea criteriilor din cea de a doua grupă.

În determinarea leziunilor tuberculoase cutanate, rolul cel mai important nu-l joacă virulența B.K., ci doza de germeni inoculați și mai ales reactivitatea organismului infectat.

Organul cutanat are o rezistență naturală mult mai bună față de infecția tuberculoasă decît alte organe și sisteme, primoinfecția fiind cu totul excepțională la acest nivel. Explicația că pielea este un organ mai puțin oxigenat și ar constitui un mediu nu tocmai prielnic pentru B.K., care este strict aerob, nu poate fi suficientă.

Imunitatea cîștigată în timpul primoinfecției realizează o protecție pentru multă vreme. Totuși, în timp, o reinfecție la unii indivizi se poate produce și atunci ea nu afectează în general decît un singur organ. Astfel, în caz de tuberculoză cutanată, alte sisteme sau organe nu prezintă de obicei leziuni tuberculoase evolutive. Spre a da un exemplu, bolnavii cu lupus tbc, cea mai cunoscută tuberculoză cutanată, fac destul de rar tuberculoză pulmonară și, chiar dacă prezintă asemenea manifestări, ea are o evoluție mai lentă decît în mod obișnuit.

Starea de rezistență a organismului explică și evoluția relativ benignă a lupusului tbc, extinderea lentă și structura histologică particulară, granulomatoasă.

Printre factorii cu rol important în morfogeneza și evoluția tuberculozei cutanate se numără și calea de pătrundere a bacililor Koch în piele.

Infectarea organului cutanat cu B.K. se poate face pe două căi, distingîndu-se din acest punct de vedere două forme de tuberculoză cutanată: endogenă și exogenă.

1.2.1. TUBERCULOZA ENDOGENĂ

Cuprinde manifestările cutanate în care bacilii infectanți provin din organismul bolnavului atins de leziuni tuberculoase viscerale (pulmonare etc.).

Scanned with OKEN Scanner

Infecția endogenă a pielii se face prin trei modalități: a) prin contiguitate, din aproape în aproape, cînd în vecinătatea pielii se găsesc focare de tuberculoză ganglionară sau osteoarticulară fistulizată; b) pe cale limfatică, infecția făcîndu-se tot de la o tuberculoză subiacentă. Aceste două moduri de infecție pot duce, de exemplu, la apariția gomelor tbc, a scrofulodermei; c) pe cale hematogenă de la un focar profund. În aceste cazuri, este vorba fie de embolii bacilare care duc la apariția unor tuberculoze tipice, forme rare, dar caracteristice (gome hematogene, lupus sau tuberculoză verucoasă pe cale hematogenă), sau, cu totul excepțional, tuberculoza miliară acută generalizată, echivalentul cutanat al granuliei.

Tot pe cale hematogenă pot apare tuberculidele, manifestări de hipersensibilitare cutanată la antigene și produși de metabolism ai B.K. din focare endogene, uneori criptice și foarte greu de decelat.

1.2.2. TUBERCULOZA EXOGENĂ

Implică contaminarea pielii cu bacili din mediul extern, deci heteroinfecții sau prin autoinoculări cu proprii săi bacili din focare deschise (ulcerul tbc al limbii și cavității bucale la ftizicii anergici, cu spută baciliferă sau ulcerele tuberculoase perianale, la cei cu tuberculoză intestinală activă care elimină bacili prin fecale etc.).

Contactul infectant poate fi direct de la sursă (tuberculul anatomic și tuberculoza verucoasă a medicilor și veterinarilor) sau imediat prin intermediul unor obiecte sau gazde intermediare.

Trebuie știut că aceleași căi și modalități de infecție pot provoca leziuni clinice variate, după cum căi și mecanisme diferite pot produce leziuni asemănătoare, rolul hotărîtor în morfogeneza clinică și evoluția manifestărilor respective fiind determinat de reactivitatea generală imunoalergică a organismului pacientului.

Tuberculozele cutanate cuprind variate aspecte. Redăm mai jos clasificarea acceptată de autorii români, de utilitate practică, care ne permite să ne descurcăm mai ușor în multitudinea tipurilor eruptive ca și o mai bună orientare pe plan terapeutic.

1.2.3. CLASIFICARE

Tuberculozele cutanate îmbracă variate aspecte clinice. Potrivit clasificării acceptate de autorii români, există două mari categorii de tuberculoze cutanate:

I. *Tuberculoze cutanate tipice*, în care s-a demonstrat cu certitudine natura bacilară.

II. *Tuberculoze cutanate atipice*, denumite și tuberculide, în care criteriile absolute ale tuberculozelor sînt excepțional întîlnite, iar cele relative se găsesc constant.

Încadrarea în diviziunea de mai sus a diverselor forme clinice a rămas valabilă pentru tuberculozele tipice.

Cît privește categoria tuberculozelor atipice sau a tuberculidelor, termen de uz tradițional introdus de Darier în 1896, care se referă la manifestări

Lw. 103517

Scanned with OKEN Scanner

ce au legături etiopatogenice cu tuberculoza, grup altădată mult mai întins, pentru că cuprindea și sarcoidele și lupusul eritematos și alte dermatoze apreciate a avea o etiologie bacilară îndoielnică, s-a restrîns mult, numai la așa zisele forme exantematice, hematogene, de sensibilizare. Sînt autori care actualmente neagă și autenticitatea acestui grup restrîns, în baza unor argumente ce le vom prezenta în cursul acestui capitol.

A. În categoria *tuberculozelor cutanate tipice* intră următoarele forme clinice:

I. Tuberculoze cutanate primare:

a) Șancrul tuberculos (complex primar tuberculos cutanat)

II. Tuberculoze cutanate de reinfecție sau suprainfecție:

a) Lupus vulgar tuberculos.

b) Tuberculoza verucoasă și tuberculul anatomic.

c) Tuberculoza fungoasă și vegetantă, ce grupează unele tipuri clinice cu caractere comune cu tuberculoza verucoasă și cu scrofuloderma și care este foarte rar întîlnită.

d) Scrofuloderma sau gomele tuberculoase.

e) Tuberculoza periorificială sau ulcerele tuberculoase.

f) Tuberculoza miliară cutanată.

B. În categoria *tuberculozelor cutanate atipice* sau a tuberculidelor se mai încadrează astăzi:

a) Lichen scrofulosorum sau tuberculide lichenoide.

b) Tuberculidele papulo-necrotice.

c) Tuberculidele miliare ale feței.

d) Tuberculidele ulceroase Pautrier.

e) Eritemul indurat Bazin.

f) Eritemul nodos la copii cînd este expresia unei sensibilizări la primoinfecție, ce-l vom descrie în grupul vascularitelor alergice hipodermice

1.3. TUBERCULOZELE CUTANATE TIPICE

1.3.1. TUBERCULOZELE PRIMARE

Șancrul tuberculos (complexul primar tuberculos la nivel cutanat) este o tuberculoză cutanată primitivă, rezultată din inocularea exogenă a b. Koch în piele sau pe mucoasele externe, la un individ indemn de infecție bacilară. Afecțiunea este foarte rară și se întîlnește mai ales la copii sub 5 ani. Începe sub forma unei pustule care se transformă ulterior într-o eroziune și apoi într-o ulcerație neregulată, dureroasă ce este așezată pe o bază infiltrată și se însoțește constant de o adenopatie satelită importantă, inflamatorie, care se poate ramoli și deschide la suprafața pielii. Contaminarea se face prin sărut de la părinți ftizici, la nivelul feței sau în urma circumciziei cu ustensile infectate la nivelul șanțului balano-prepuțial. În cele din urmă, leziunile se vindecă, copiii rămînînd însă tuberculizați. Reacția la tuberculină are importanță diagnostică, pozitivîndu-se la 3—8 săptămîni, de la apariția șancrului.

Histopatologic, în perioada inițială se observă o reacție inflamatorie acută de aspect banal, cu cîteva zone de necroză, ulcerații și numeroși bacili în focarele necrotice. După 3—6 săptămîni se constituie infiltratul tuberculoid

Scanned with OKEN Scanner

cu epitelioide și gigante Langhans, cu vaste zone de necroză, numărul de bacili devenind foarte redus și greu de evidențiat pe secțiuni histologice. Ca aspecte deosebite ale acestei manifestări bacilare amintim un grup de complexe primare tuberculoase musculocutanate de inoculare accidentală studiate de P. Mihăilescu și colab.

Diagnosticul lor pozitiv se face pe aspectul clinic și pe prezența B.K în frotiuri și culturi.

Șancrul tuberculos se deosebește de șancrul sifilitic, întrucît acesta din urmă nu este dureros, este indurat, se însoțește de adenopatie neinflamatorie, iar la ultramicroscopie se evidențiază T.P.

1.3.2. TUBERCULOZE TIPICE DE REINFECȚIE

1.3.2.1. LUPUSUL TUBERCULOS

Lupusul vulgar sau tuberculos este cea mai frecventă formă de tuberculoză cutanată, care prezintă în același timp și o mare gravitate prin ulcerații întinse și mutilante pe care le poate produce la unii pacienți netratați la timp. Termenul de „lupus" provine tocmai de la aspectul distructiv al leziunilor sale comparabile cu mușcătura de lup. Boala are o evoluție cronică. Începe în 80% din cazuri înainte de 12 ani, apare rar după 30 de ani și este mai frecventă la femei decît la bărbați. Este mai des întîlnită în mediul rural, în condiții de igienă defectuoasă. În 75—80% din cazuri, leziunile lupice se localizează la față (nas, obraji, urechi); în 65% din cazurile de lupus tuberculos al feței, inocularea este exogenă, mai întîi pe mucoasa nazală, prin degetele infectate sau praful bacilifer care determină leziuni pe mucoasă, de acolo bacilii Koch pot ajunge pe cale limfatică la piele.

Mai rar, contaminarea se poate face prin obiecte (după înțeparea lobulilor urechilor pentru găuri de cercei, după vaccinare, după folosirea unor pense de sprîncene infectate, după tatuaje, după unele răniri).

Inocularea endogenă se poate face fie pe cale limfatică, fie prin contiguitate de la ganglionii tuberculoși, subiacenți, din focare cazeoase articulare sau osoase. Inocularea hematogenă din focare profunde ce poate duce la apariția unui lupus tuberculos diseminat este excepțională și apare după unele febre eruptive în special după rujeolă.

Simptome și forme clinice. Leziunea elementară specifică a lupusului vulgar este nodulul sau tuberculul lupic situat în dermul profund, ce are aspectul unei formațiuni rotund-ovalare, roșietic-gălbui, ca marmelada de mere, de consistență moale. Tuberculul poate fi plan sau proeminent. Elementele lupice sînt acoperite de un epiderm subțiat, cu suprafața netedă, acoperită de scuame fine sau psoriaziforme. Pentru a pune în evidență nodulii lupici, se recomandă vitropresiunea cu o lamă de sticlă, care înlătură congestia, tuberculii apărînd astfel sub forma unor mici mase gălbui, rotunde, bine delimitate de 3—4 mm diametru, fragile și moi. Tendința obișnuită a lupomului este de a persista, de a se înmulți și de a conflua cu elementele învecinate, formînd placarde cu extensie periferică, unde se mai pot evidenția rari lupomi izolați.

Din punct de vedere clinico-evolutiv, se disting următoarele forme de lupus vulgar: lupus tuberculos plan, proeminent și ulcerat (fig. 1.1; 1.2; 1.4.).

Scanned with OKEN Scanner

Lupusul tuberculos plan atrofic se caracterizează prin lupomi de mărimea unui bob de linte, nereliefați, care se grupează în placarde cu margini difuze, ușor infiltrate, acoperite de scuame subțiri sau mai groase. Tuberculii pot fi izolați, adesea după ce conflluează nu mai pot fi distinși unul de altul decît la periferie. Evoluția lupusului plan este foarte lentă, în ani de zile, cu ex-

Fig. 1.1. — Lupus tuberculos plan.

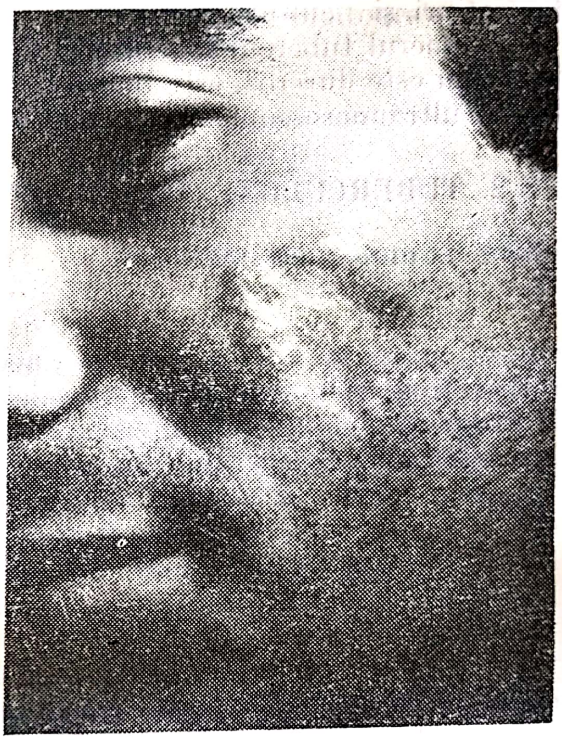


Fig. 1.2. — Lupus tuberculos proeminent.

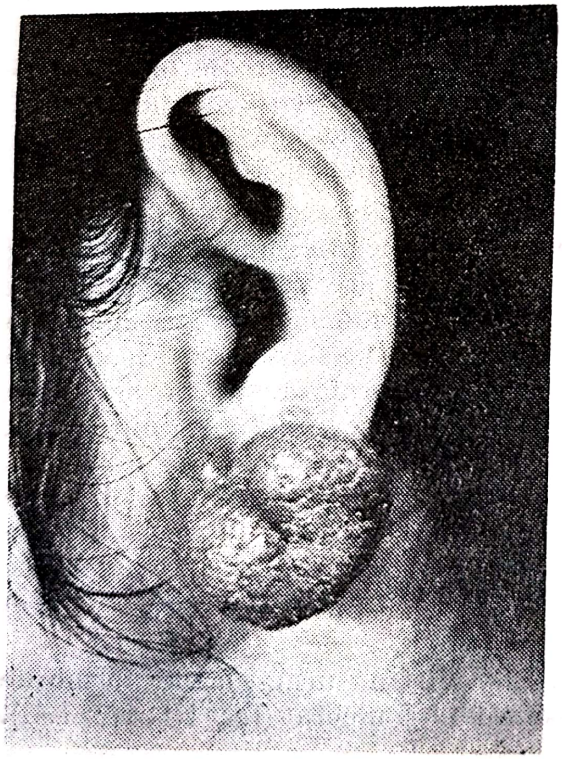


Fig. 1.3. — Lupus tuberculos mixomatos.

Fig. 1.4. — Lupus tuberculos ulcero-crustos al feței și mucoasei nazale.

tindere serpiginoasă. Este mai rebel la tratament. Nu ulcerează niciodată, ajungînd la atrofie cicatriceală prin scleroză interstițială în zona centrală, în timp ce periferia continuă să se extindă. În cicatrice pot persista sau pot reapare noi tuberculi, fapt ce deosebește lupusul tuberculos de sifilidele tuberoase serpiginoase terțiare, în care cicatricea rămîne indemnă.

Lupusul tuberculos proeminent hipertrofic este localizat în mod obișnuit în jurul orificiilor naturale și este alcătuit din lupomi mai mari, care proemină cu 1—4 mm deasupra nivelului pielii. Aceștia sînt de obicei uniți într-o masă difuză de infiltrație, realizînd un placard acoperit de scuame mai fine sau mai groase, cînd lupomii nu mai pot fi recunoscuți decît la periferie.

Caracterul cel mai important al lupusului proeminent este tendința sa spre ulcerație.

Există două forme de lupus proeminent, în care nodulii lupici nu ulcerează: lupusul tumidus și cel mixomatos.

Lupusul tumidus are sediul cu precădere pe partea proeminentă a nasului și este constituit din tuberculi boselați, gălbui, moi la pipăit, confluenți, situați într-un țesut infiltrativ moale.

Lupusul mixomatos, denumit astfel prin asemănarea sa cu o tumoră conjunctivă embrionară, adesea localizat la lobulul urechii, se prezintă sub forma unui placard edematos, cu tuberculi mari cît o cireașă (fig. 1.3). Caracteristica histopatologică a acestei forme o reprezintă degenerescența mucoasă a țesutului interstițial și a unor celule din infiltrat.

Lupusul tuberculos ulcerat. Există o formă ulcerată primitivă, mai rară, în special pe membre, în care tuberculii se ramolesc în masă și se elimină, și o altă formă ulcerată secundar, cea mai frecventă, și întîlnită obișnuit la față și la nas. După aspect clinic, se disting următoarele varietăți ale lupusului tbc ulcerat:

— o formă ulcero-crustoasă, cu ulcerații superficiale acoperite de o crustă subțire;

— o formă ulcero-vegetantă, cu sediul pe nas, cu ulcerații cu fundul vegetant papilomatos;

— o formă terebrantă (vorax) cu ulcerații, distrugeri și mutilații întinse (fig. 1.5);

— o formă ulcero-serpiginoasă fagedenică, întîlnită mai ales pe membre, cu ulcerații superficiale, arciforme (fig. 1.6).

Aceste ultime forme, ce duc la distrucții importante, la deformații și mutilări ale nasului (nas în cioc de papagal, nas simian) ale pleoapelor (ectropion, entropion) la microstomie (orificiul bucal fiind redus prin retracții cicatriceale la dimensiunile unui deget) se mai întîlnesc astăzi foarte rar și numai ca forme sechelare.

Lupusul mucoaselor. Lupusul atinge mucoasele în 2/3 din cazuri. Uneori această localizare poate fi exclusivă, întîlnindu-se în vestibulul nasului, de unde se poate extinde prin conductul nazal la sacul lacrimal și chiar la conjunctivă. Scurgerea lacrimilor pe obraz poate fi semnul unui lupus nazal. Infecția bacilară se poate propaga la nazofaringe, la bolta și vălul palatin, mucoasa obrazului și gingiei. La nivelul gingiei, lupusul îmbracă aspectul unor ulcerații fungoase sau mase burjonante, care herniază printre spațiile dentare și sîngerează ușor.

În gură și pe faringe, lupusul ia aspectul unor mase difuze de culoare cenușie-roșiatică, cu ulcerații din loc în loc (fig. 1.7).

Scanned with OKEN Scanner

Fig. 1.5. — Lupus tuberculos ulcero-mutilant al feței.

Fig. 1.6. — Lupus tuberculos ulcero-serpiginos extensiv al membrului inferior.

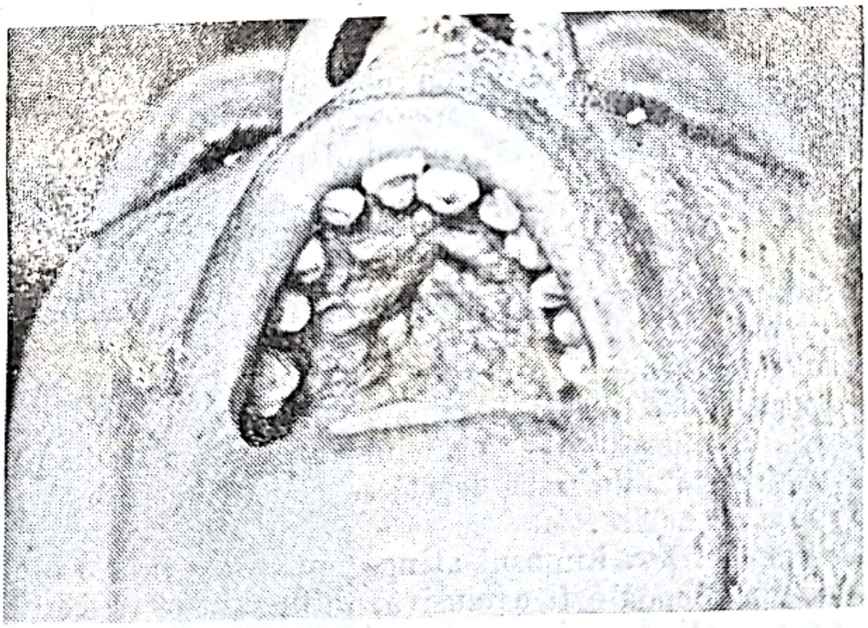


Fig. 1.7. — Lupus tuberculos ulcerat al bolții palatine.

Diagnosticul lupusului tbc al mucoaselor este dificil, lipsind caracterul clasic de noduli lupici. Evoluția, ca și coexistența cu leziuni lupice cutanate, ușurează diagnosticul, iar examenul histopatologic ne edifică asupra diagnosticului.

Histopatologia lupusului cutanat. Dermul și uneori hipodermul sînt sediul unui infiltrat celular circumscris de tip granulomatos. Tuberculii sînt

Scanned with OKEN Scanner

Fig. 1.5. — Lupus tuberculos ulcero-mutilant al feței.

Fig. 1.6. — Lupus tuberculos ulcero-serpiginos extensiv al membrului inferior.

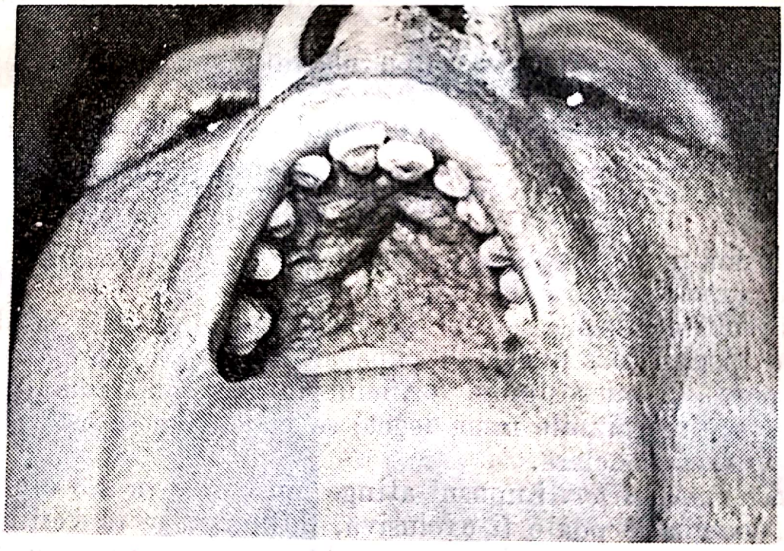


Fig. 1.7. — Lupus tuberculos ulcerat al bolții palatine.

Diagnosticul lupusului tbc al mucoaselor este dificil, lipsind caracterul clasic de noduli lupici. Evoluția, ca și coexistența cu leziuni lupice cutanate, ușurează diagnosticul, iar examenul histopatologic ne edifică asupra diagnosticului.

Histopatologia lupusului cutanat. Dermul și uneori hipodermul sînt sediul unui infiltrat celular circumscris de tip granulomatos. Tuberculii sînt

formați din mase de celule epitelioide în centrul cărora se găsesc celule gigante de tip Langhans, cu dispoziție periferică a nucleilor, iar altele de tip de corp străin cu distribuția neregulată a nucleilor în citoplasmă. În jur se văd limfocite, fibroblaști și plasmocite, printre care apar vase sanghine mici. În procesele vechi predomină limfocitele. (fig 1.8 și fig. 9).

Infiltratul granulomatos este înconjurat de un reticul fin de țesut conjunctiv, din care dispar mai întîi fibrele colagene, apoi cele elastice. Infiltratul

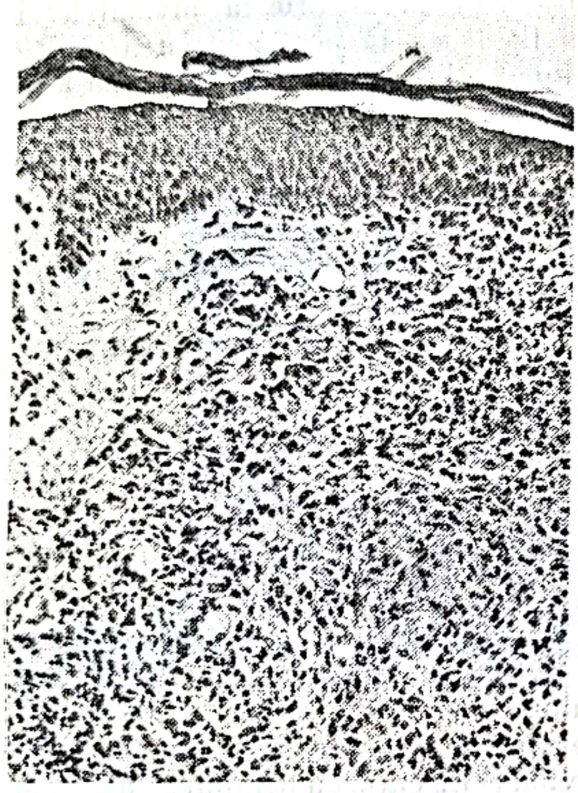


Fig. 1.8. — Histopatologie — Lupus tuberculos. Infiltrat inflamator tuberculos cu dispoziție foliculară (100 ×).

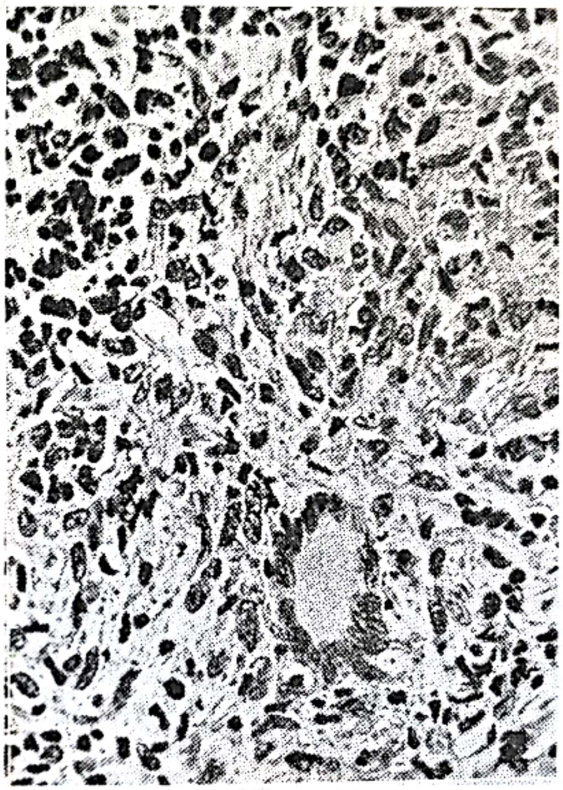


Fig. 1.9. — Lupus tuberculos. Celule gigante multinucleate Langhans. Celule epitelioide și limfocite (400 ×).

dermic poate antrena distrugerea anexelor cutanate, structura normală a pielii fiind înlocuită printr-o intensă fibroză cicatriceală. Epidermul este în general nealterat, uneori poate fi atrofic, ulcerat sau hiperacantozic, hiperkeratozic sau papilomatos.

Complicațiile lupusului tbc se traduc prin adenopatii regionale supurate cu piococi. Erizipelul este socotit de unii ca avînd o acțiune favorabilă asupra leziunilor lupice, de multe ori însă erizipelele recidivante duc la stări elefantiazice la acest nivel.

Pe cicatricele foarte vechi de lupus tbc se pot dezvolta spinalioame.

Diagnosticul este în general ușor de pus în lupusul tuberculos, cînd se evidențiază tuberculi lupici. La nevoie se face examen histopatologic care este edificator.

Diagnosticul diferențial se face cu alte forme de tuberculoză cutanată, cu sifilidele terțiare, cu lepra tubercoloidă și lepromatoasă, cu sicozisul lupoid stafilococic, uneori cu lupusul eritematos cronic, cu acneea rozacee, foarte rar cu rinoscleromul, excepțional în practica clinică.

Scanned with OKEN Scanner

formați din mase de celule epitelioide în centrul cărora se găsesc celule gigante de tip Langhans, cu dispoziție periferică a nucleilor, iar altele de tip de corp străin cu distribuția neregulată a nucleilor în citoplasmă. În jur se văd limfocite, fibroblaști și plasmocite, printre care apar vase sanghine mici. În procesele vechi predomină limfocitele. (fig 1.8 și fig. 9).

Infiltratul granulomatos este înconjurat de un reticul fin de țesut conjunctiv, din care dispar mai întîi fibrele colagene, apoi cele elastice. Infiltratul

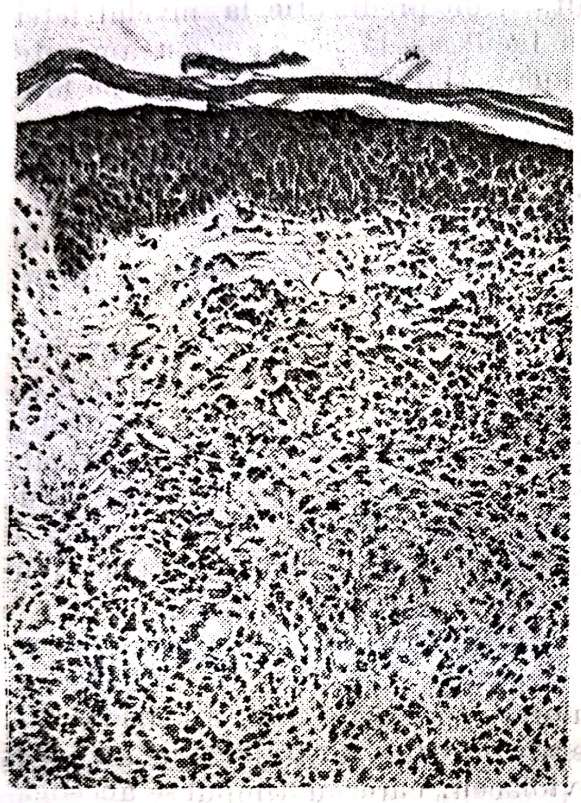


Fig. 1.8. — Histopatologie — Lupus tuberculos. Infiltrat inflamator tuberculos cu dispoziție foliculară (100 ×).

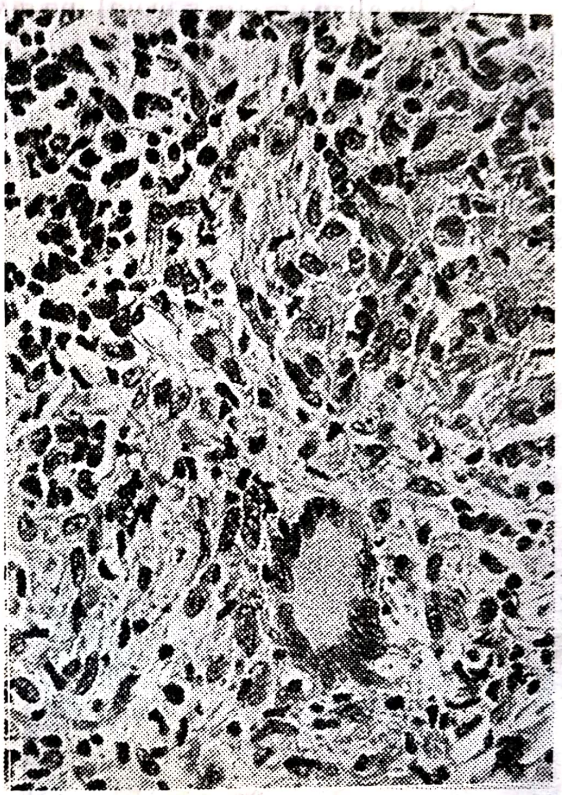


Fig. 1.9. — Lupus tuberculos. Celule gigante multinucleate Langhans. Celule epitelioide și limfocite (400 ×).

dermic poate antrena distrugerea anexelor cutanate, structura normală a pielii fiind înlocuită printr-o intensă fibroză cicatriceală. Epidermul este în general nealterat, uneori poate fi atrofic, ulcerat sau hiperacantozic, hiperkeratozic sau papilomatos.

Complicațiile lupusului tbc se traduc prin adenopatii regionale supurate cu piococi. Erizipelul este socotit de unii ca avînd o acțiune favorabilă asupra leziunilor lupice, de multe ori însă erizipelele recidivante duc la stări elefantiazice la acest nivel.

Pe cicatricele foarte vechi de lupus tbc se pot dezvolta spinalioame.

Diagnosticul este în general ușor de pus în lupusul tuberculos, cînd se evidențiază tuberculi lupici. La nevoie se face examen histopatologic care este edificator.

Diagnosticul diferențial se face cu alte forme de tuberculoză cutanată, cu sifilidele terțiare, cu lepra tubercoloidă și lepromatoasă, cu sicozisul lupoid stafilococic, uneori cu lupusul eritematos cronic, cu acneea rozacee, foarte rar cu rinoscleromul, excepțional în practica clinică.

Scanned with OKEN Scanner

Tuberculoza verucoasă și tuberculul anatomic (necrogenic)

Tuberculoza verucoasă este o tuberculoză tipică de origine exogenă în majoritatea cazurilor, o reinfecție cu germeni virulenți la adulți, a căror rezistență imună este satisfăcătoare.

Se localizează în special pe extremități, de predilecție la nivelul feței dorsale a mîinilor și degetelor, ceea ce a făcut ca la persoane cu anumite ocupații, boala să aibă un caracter profesional. Mai rar se localizează pe fața dorsală a picioarelor, pe gambe, genunchi, fese, coate.

Contaminările cele mai frecvente se realizează prin heteroinfecții din produsele bacilifere de la om, animalele bolnave sau cadavrele infectate sau mai rar, printr-o autoinoculare cînd un ftizic se infectează cu bacilii proprii conținuți în spută, fecale, în puroiul unui abces rece. Rareori tuberculoza verucoasă poate fi realizată pe cale hematogenă.

Fig. 1.10. — Tuberculoză verucoasă a feței dorsale a piciorului și a treimii inferioare a gambei.

Într-un mare număr de cazuri, tuberculoza verucoasă este produsă de B.K. bovin. Se întîlnește la medicii veterinari, îngrijitori de vite, măcelari, tăbăcari etc.

În morfogeneza tuberculozei verucoase intervine starea imunoalergică a organismului, localizarea leziunilor, tipul și virulența agentului patogen.

Simptomatologia și evoluția tuberculozei verucoase. Leziunea de debut a tuberculozei verucoase este un nodul hiperkeratozic, dur, înconjurat de un halou roșu-violaceu, care cu timpul se abcedează și ulcerează. Leziunea se extinde apoi lent în suprafață dînd naștere unui placard hiperkeratozic rotund sau policiclic, cu evoluție excentrică și vindecare centrală, cicatriceală. Într-un placard de tuberculoză mai veche se disting 3 zone: a) o zonă centrală, de obicei deprimată și cicatriceală, netedă sau acoperită de depozite cornoase; b) o zonă intermediară reliefată, verucoasă și papilomatoasă, ce poate fi acoperită de scuamo-cruste cenușii, murdare, din care la presiune ies picături de puroi: c) o zonă periferică netedă, de culoare roșietic-violacee, care dispare la presiune (fig. 1.10).

O adenopatie și limfangită regională poate întovărăși adesea placardele de tbc verucoasă. Cînd un placard rezultă din confluarea mai multor focare primitive, marginile sale sînt policiclice. De cele mai multe ori constatăm, un placard unic, pot însă exista și focare multiple, în aceeași regiune topografică asu răspîndite la distanță.

Scanned with OKEN Scanner

Histopatologie. Tuberculoza verucoasă are o structură histologică particulară, caracterizată printr-un infiltrat cu limfocite și polinucleare, care cîteodată formează mici abcese, ce se localizează sub un epiderm hiperkeratozic, hiperacantozic asociat cu papilomatoză (fig. 1.11).

În dermul superficial și profund se observă frecvent granuloame tuberculoase, ca și o cazeificare de importanță mijlocie și cîteodată și un infiltrat

Fig. 1.11. — Tuberculoză verucoasă. Proliferări neregulate ale stratului malpighian și un mic infiltrat inflamator tuberculos (100 ×).

inflamator. Foliculii tuberculoși tipici sînt excepționali. B.K. sînt mai numeroși ca în lupusul vulgar, putînd fi evidențiați în secțiunile histopatologice.

Diagnosticul diferențial al tuberculozei verucoase se face cu:

— o piodermită vegetantă care începe cu pustule, are o evoluție mai rapidă, este mai supurată, prezintă o hiperkeratoză discretă, iar la examenul histopatologic se constată absența infiltratului tuberculoid;

— cu lichenul verucos care este foarte pruriginos și prezintă verucozități acoperite de mase cornoase mari;

— cu iodidele și bromidele vegetante, care sînt generalizate, au debut pustulos acneic, iar leziunile sînt mai moi și umede;

— cu elefantiazisul vegetant sau verucos, dermatoză mai difuză ce interesează porțiunea inferioară a gambei și piciorului, totdeauna consecutivă unei inflamații cu evoluție cronică;

— cu un spinaliom dezvoltat pe o keratoză actinică, ce are la început aspectul unei mase verucoase, înconjurate de un halou congestiv.

În asemenea cazuri, supurația este absentă, iar după detașarea stratului keratozic, țesutul subiacent sîngerează. Examenul histopatologic ne va edifica asupra naturii leziunii.

Tuberculul anatomic este o varietate foarte rară de tuberculoză verucoasă, ce se localizează cu predilecție pe fața dorsală a degetelor mîinilor. Apare la 8—10 zile după contactul necrogenic infectant, în timpul autopsiei, cu un cadavru uman sau animal ce a suferit de tuberculoză. Îm-

Scanned with OKEN Scanner

Histopatologie. Tuberculoza verucoasă are o structură histologică particulară, caracterizată printr-un infiltrat cu limfocite și polinucleare, care cîteodată formează mici abcese, ce se localizează sub un epiderm hiperkeratozic, hiperacantozic asociat cu papilomatoză (fig. 1.11).

În dermul superficial și profund se observă frecvent granuloame tuberculoase, ca și o cazeificare de importanță mijlocie și cîteodată și un infiltrat

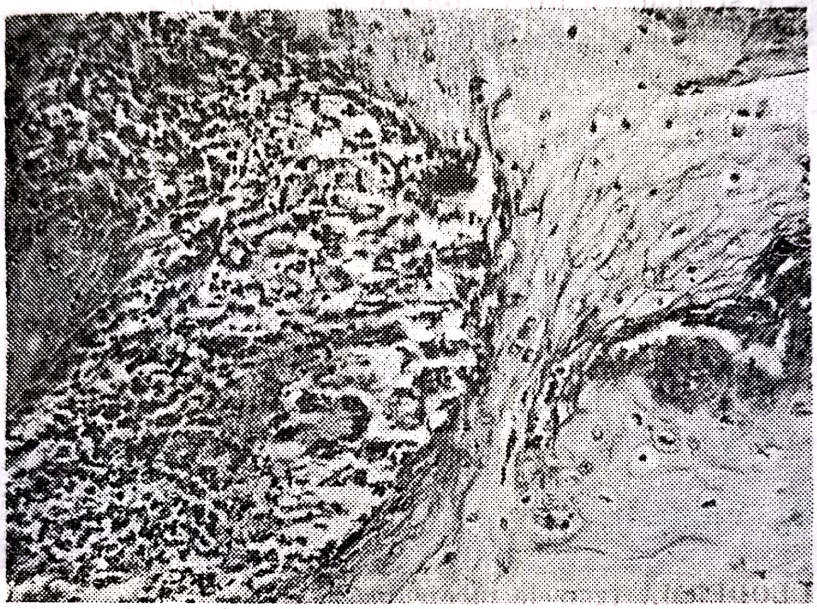


Fig. 1.11. — Tuberculoză verucoasă. Proliferări neregulate ale stratului malpighian și un mic infiltrat inflamator tuberculos (100 ×).

inflamator. Foliculii tuberculoși tipici sînt excepționali. B.K. sînt mai numeroși ca în lupusul vulgar, putînd fi evidențiați în secțiunile histopatologice.

Diagnosticul diferențial al tuberculozei verucoase se face cu:

— o piodermită vegetantă care începe cu pustule, are o evoluție mai rapidă, este mai supurată, prezintă o hiperkeratoză discretă, iar la examenul histopatologic se constată absența infiltratului tuberculoid;

— cu lichenul verucos care este foarte pruriginos și prezintă verucozități acoperite de mase cornoase mari;

— cu iodidele și bromidele vegetante, care sînt generalizate, au debut pustulos acneic, iar leziunile sînt mai moi și umede;

— cu elefantiazisul vegetant sau verucos, dermatoză mai difuză ce interesează porțiunea inferioară a gambei și piciorului, totdeauna consecutivă unei inflamații cu evoluție cronică;

— cu un spinaliom dezvoltat pe o keratoză actinică, ce are la început aspectul unei mase verucoase, înconjurate de un halou congestiv.

În asemenea cazuri, supurația este absentă, iar după detașarea stratului keratozic, țesutul subiacent sîngerează. Examenul histopatologic ne va edifica asupra naturii leziunii.

Tuberculul anatomic este o varietate foarte rară de tuberculoză verucoasă, ce se localizează cu predilecție pe fața dorsală a degetelor mîinilor. Apare la 8—10 zile după contactul necrogenic infectant, în timpul autopsiei, cu un cadavru uman sau animal ce a suferit de tuberculoză. Îm-

Scanned with OKEN Scanner

bracă aspectul unei papule hiperkeratozice ce se apropie de tipul unei veruce vulgare. Alteori, leziunea de debut poate fi și o ulcerație ce devine papilomatoasă și se acoperă de cruste. Odată constituit, tuberculul anatomic evoluează extinzîndu-se periferic, putînd îmbrăca aspectul unei tuberculoze verucoase tipice cu mers mai rapid, cu limfangită reticulară sau tronculară și adenopatie regională ce poate ajunge la supurație. În absența instituirii unui tratament rapid și eficace antituberculos, este posibilă generalizarea infecției bacilare și apariția unei tuberculoze viscerale.

Tuberculoza vegetantă și fongoasă este foarte rară, și are unele caracteristici comune cu tuberculoza verucoasă și scrofuloderma. Are sediul obișnuit la nivelul membrelor, mai rar pe trunchi și față. Debutează prin noduli dermo-hipodermici moi, ce ating după cîtva timp dimensiunile unei nuci și apoi se ulcerează. În alte cazuri, acest tip de tuberculoză se prezintă și sub aspectul unui placard reliefat, mamelonat, roșu-brun, moale ce se ulcerează în final.

Tuberculoza fongoasă și vegetantă se produce de cele mai multe ori printr-o autoinoculare secundară, prin contiguitate sau pe cale limfatică, dintr-o leziune bacilară ganglionară sau osteoarticulară.

Examenul histopatologic arată o structură tuberculoasă cu celule gigante și focare de cazeificare și cu prezența B.K. în leziuni care permit diferențierea acestei forme de tuberculoză, de sporotricoză, blastomicoză, micozis fongoid și de sarcom.

1.3.2.3. SCROFULODERMA (gomele tuberculoase)

Scrofuloderma se caracterizează prin nodozități dermo-hipodermice, nedureroase, cu evoluție stadială a gomelor. Se întîlnesc mai frecvent la copii și tineri. Această formă de tuberculoză cutanată tipică este secundară unor procese tuberculoase ganglionare sau osteoarticulare latente, din care hipodermul este însămînțat pe cale limfatică sau prin contiguitate. Sediul de elecție al gomelor tuberculoase îl reprezintă regiunile bogate în vase și ganglioni limfatici, care fac posibilă propagarea infecției spre tegument (regiunea cervico-submaxilară, latero-cervicală, mai rar cea axilară, presternală etc. și excepțional fața).

Foarte rar, scrofuloderma poate fi rezultatul unei diseminări hematogene și excepțional prin inoculare externă, în urma unei înțepături.

Goma tbc cutanată poate fi și solitară (fig. 1.12).

Simptomatologie și evoluție clinică. Scrofuloderma debutează prin una sau mai multe nodozități hipodermice, de mărimea unei alune sau nuci, inițial dure, mobile și acoperite de un epiderm normal. După cîteva săptămîni nodozitatea crește, devine sensibilă, aderă de piele și ia o culoare roșie-violacee. Cînd leziunile sînt multiple, ele pot conflua. Aproape concomitent centrul lor devine fluctuent și se ramolește. Urmează o ulcerație adîncă, anfractuoasă, cu fundul murdar, cu marginile neregulate decolate, livide, cu numeroase prelungiri fistuloase și care comunică cu alte ulcerații postgomoase. Cicatricile secundare gomelor tbc sînt neregulate, vicioase, cu bride fibroase. Scrofuloderma are o evoluție lentă în luni și ani de zile, în puseuri repetate.

Histopatologie. Aspectul histologic al centrului leziunilor este prea puțin caracteristic, fiind vorba de o masă centrală cu necroză cazeoasă și de o ulcerație.

Scanned with OKEN Scanner

O biopsie profundă sau periferică permite descoperirea în jurul acestei necroze cazeoase a unui infiltrat format din foliculi tuberculoşi tipici şi a unor granuloame tuberculoide. Fibrele colagene dispar în masa necrotică, persistă numai cele elastice sau urme ale lor. La periferie se observă numeroase vase de neoformaţie, venule cu proliferare endotelială. B.K. sînt constant prezenţi, în preparatele colorate cu metoda Zeihl-Nielsen.

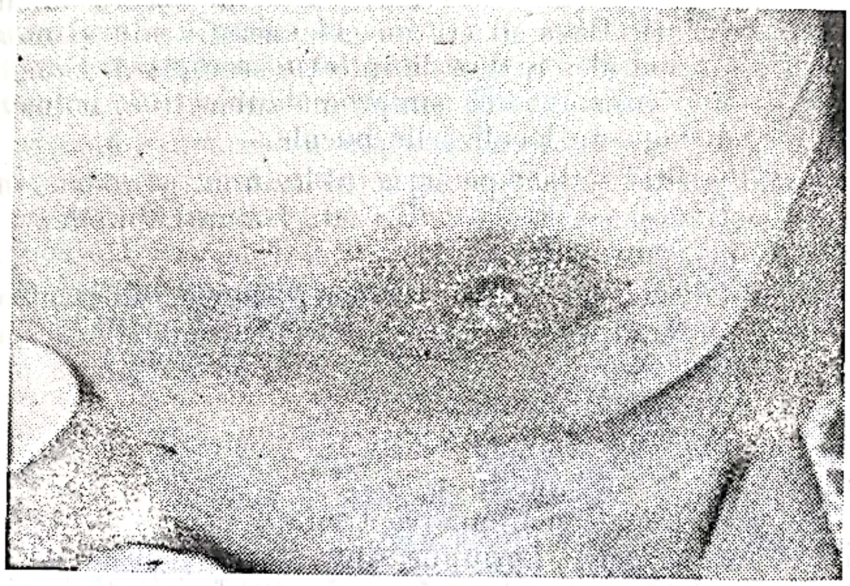


Fig. 1.12. — Gomă tuberculoasă a regiunii submaxilare, cu început de ulceraţie.

Diagnosticul diferenţial al gomei tuberculoase în faza de cruditate trebuie făcut cu un fibrom, chist sebaceu sau un lipom, iar în perioada de fluctuenţă cu un abces rece netuberculos.

În faza de ulceraţie, goma tuberculoasă trebuie diferenţiată de goma sifilitică, care apare la indivizii în vîrstă, cu antecedente luetice şi cu o evoluţie mai rapidă. Goma sifilită are marginile tăiate drept, nedeslipite, fără fistule, cu baza şi marginile indemne, de culoare roşie-arămie, lăsînd după ea o cicatrice rotund-ovalară netedă. Gomele tbc se deosebesc de cele sporotricozice, care sînt foarte rare, prin aceea că ultimele sînt multiple, diseminate, dispuse în lanţ de-a lungul limfaticelor şi cu o evoluţie mai rapidă.

Diagnosticul de precizie se realizează prin examene micologice şi prin inoculare la cobai.

1.3.2.4. TUBERCULOZA PERIORIFICIALĂ (ulcerul tuberculos)

Ulcerul tuberculos superficial se localizează electiv la nivelul marginilor cutaneo-mucoase ale gurii, în cavitatea bucală, pe limbă, vestibulul gurii, la nivelul regiunii anale şi genitale, survenind la bolnavii cu reactivitate redusă sau în stare de anergie şi cu tuberculoză viscerală gravă (pulmonară, intestinală, renală, genitală etc.). Este vorba de o autosuprainfecţie produsă de germenii din spută şi saliva baciliferă în cazul ulcerelor cavităţii bucale, din fecale, urină şi secreţiile genitale, în cazul ulcerelor tuberculoase anale şi genitale.

Scanned with OKEN Scanner

O biopsie profundă sau periferică permite descoperirea în jurul acestei necroze cazeoase a unui infiltrat format din foliculi tuberculoşi tipici şi a unor granuloame tuberculoide. Fibrele colagene dispar în masa necrotică, persistă numai cele elastice sau urme ale lor. La periferie se observă numeroase vase de neoformaţie, venule cu proliferare endotelială. B.K. sînt constant prezenţi, în preparatele colorate cu metoda Zeihl-Nielsen.

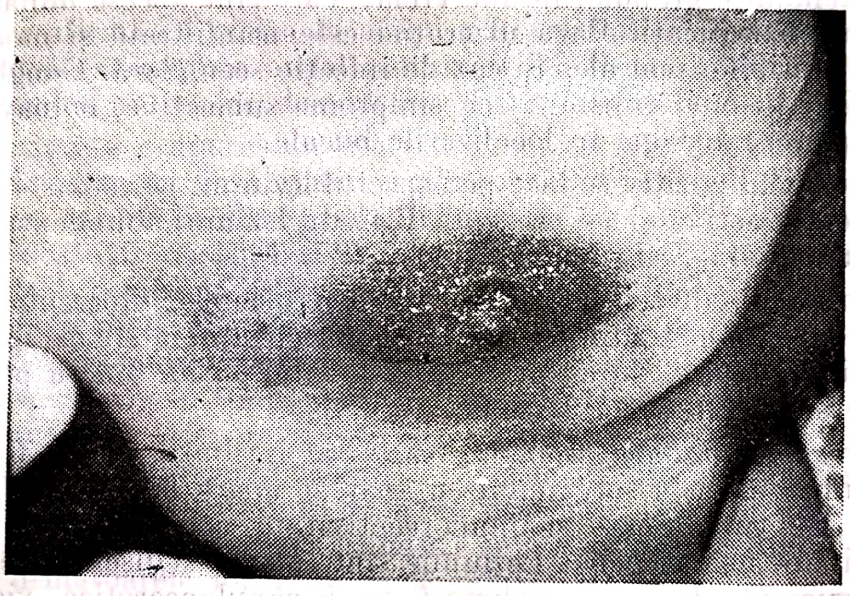


Fig. 1.12. — Gomă tuberculoasă a regiunii submaxilare, cu început de ulceraţie.

Diagnosticul diferenţial al gomei tuberculoase în faza de cruditate trebuie făcut cu un fibrom, chist sebaceu sau un lipom, iar în perioada de fluctuenţă cu un abces rece netuberculos.

În faza de ulceraţie, goma tuberculoasă trebuie diferenţiată de goma sifilitică, care apare la indivizii în vîrstă, cu antecedente luetice şi cu o evoluţie mai rapidă. Goma sifilită are marginile tăiate drept, nedeslipite, fără fistule, cu baza şi marginile indemne, de culoare roşie-arămie, lăsînd după ea o cicatrice rotund-ovalară netedă. Gomele tbc se deosebesc de cele sporotricozice, care sînt foarte rare, prin aceea că ultimele sînt multiple, diseminate, dispuse în lanţ de-a lungul limfaticelor şi cu o evoluţie mai rapidă.

Diagnosticul de precizie se realizează prin examene micologice şi prin inoculare la cobai.

1.3.2.4. TUBERCULOZA PERIORIFICIALĂ (ulcerul tuberculos)

Ulcerul tuberculos superficial se localizează electiv la nivelul marginilor cutaneo-mucoase ale gurii, în cavitatea bucală, pe limbă, vestibulul gurii, la nivelul regiunii anale şi genitale, survenind la bolnavii cu reactivitate redusă sau în stare de anergie şi cu tuberculoză viscerală gravă (pulmonară, intestinală, renală, genitală etc.). Este vorba de o autosuprainfecţie produsă de germenii din spută şi saliva baciliferă în cazul ulcerelor cavităţii bucale, din fecale, urină şi secreţiile genitale, în cazul ulcerelor tuberculoase anale şi genitale.

Scanned with OKEN Scanner

Leziunea de început este un mic nodul violaceu, moale, care se ramoleşte rapid şi se ulcerează, lăsînd să se scurgă o materie cazeoasă. Ulceraţia ce ia naştere este rotundă-ovalară, iar cînd rezultă din confluarea mai multor leziuni, într-un placard, marginile ulcerate sînt policiclice. Aceste margini sînt neregulate, decolate, roşietic-violacee, iar fundul ulceraţiei este anfractuos şi acoperit de o secreţie abundentă. Pe marginile violacee ale ulceraţiei şi pe mucoasa din jur se observă adesea nişte granulaţii alb-gălbui cît o gămălie de ac, denumite granulaţiile lui Trélat, care sînt abcese miliare, rezultate din tuberculi cazeificaţi. Baza ulceraţiei este neinfiltrată şi moale, leziunea este foarte sensibilă, mai ales în caz de infecţie secundară. Ganglionii sateliţi sînt tumefiaţi în mod constant; ca simptome subiective, bolnavii au durere locală şi sialoree, disfagie în localizările bucale.

Diagnosticul pozitiv se face pe aspectul leziunii, pe coexistenţa cu tuberculoza viscerală activă şi pe prezenţa B.K. în leziuni, abundenţi pe frotiurile colorate cu metoda Ziehl-Nielsen.

Diagnosticul diferenţial se face pentru ulcerele tuberculoase ale cavităţii bucale cu o gomă sifilitică ulcerată sau cu un epiteliom spinocelular ce are marginile reliefate, dure, iar la nivel genital cu un şancru primar sifilitic sau cu ulceraţiile din şancrul moale.

Tuberculoaza miliară cutanată, foarte rar întîlnită, este o formă generalizată de tuberculoză a organului cutanat, ce apare la copii cu tuberculoză pulmunară sau ganglionară şi imunoreactivitate celulară profund alterată, prin diseminare hematogenă. Leziunile sînt întinse şi diseminate pe suprafeţe mari de tegument, de aspect polimorf, unele papulonecrotice, violacee, altele tuberculе nodulare sau gomoase.

1.4. TUBERCULOZELE CUTANATE ATIPICE SAU TUBERCULIDELE

În acest grup se încadrează unele manifestări cutanate în care se întîlnesc cele *trei probe* sau *criterii relative* deja amintite.

Cea mai mare parte dintre autori consideră că pielea se sensibilizează şi devine hiperergică la produşii de metabolism ai B.K. din focare pulmonare ganglionare sau osteoarticulare, fapt ce ar explica de ce pacienţii atinşi de tuberculide nu dezvoltă decît foarte rar o tuberculoză cutanată tipică. Aceste manifestări tuberculoase cutanate atipice ar lua naştere pe calea unei diseminări şi hipersensibilizări hematogene la embolii paucibacilare din focarele profunde pînă în piele, unde germenii ce sînt rapid distruşi ar sta la originea tuberculidelor.

Cel mai frecvent, la nivelul plăminilor se pun în evidenţă sechele ale primoinfecţiei bacilare, care se traduc prin calcificări şi zone de fibroză hilară. S-a relevat însă persistenţa în stare de latenţă a B.K. atenuaţi, încă cu potenţial antigenic, mai ales în nodulii calcificaţi. O reactivare minimă (pe care nici o tomografie nu o poate decela) ar fi suficientă pentru o descărcare de produşi de metabolism ai B.K., precum lipopolizaharizi şi un complex protidic cu rol alergizant ce pot induce leziunile cutanate de tipul tuberculidelor. În felul

Scanned with OKEN Scanner

acesta s-ar explica și rezistența la tuberculostatice, răspunsul favorabil la corticoizi și la hiposensibilizare specifică, al acestor manifestări cutanate.

Ipoteza de mai sus nu pare a se acorda cu unele date mai recente ale imunologiei, după care focarul de diseminare trebuie să fie hiperergic dacă pielea este hiperergică; el ar fi atunci sediul unei reacții inflamatorii necrotice pe care clinica ar trebui să o descopere.

Miescher afirmă că pielea la acești pacienți are o rezistență slabă față de B.K., căutînd să explice astfel pentru ce un focar imperceptibil pe plan clinic ar putea să antreneze dezvoltarea tuberculidelor.

În ce privește gruparea ca atare a tuberculidelor, o serie de autori îi neagă autenticitatea în baza unor argumente ca: tuberculidele nu coexistă întotdeauna cu focare bacilare, iar cînd există, ele sînt inactive; structura tuberculoidă poate fi regăsită și în alte afecțiuni cutanate netuberculoase; reacția IDR la tuberculină este inconstant pozitivă; B.K. lipsesc de regulă din leziuni; frecvența tuberculidelor nu este mai mare la tuberculoși decît la netuberculoși; răspunsul la tuberculostatice al acestor manifestări cutanate este slab și tranzitoriu în timp ce antiinflamatoarele steroidice și nesteroidice au un efect favorabil. Desigur, aceste argumente trebuie reținute. Fără a avea argumente decisive în favoarea originii bacilare a acestor manifestări cutanate, cea mai mare parte din tratatele moderne păstrează termenul de tuberculide cu care desemnează următoarele dermatoze ce le vom descrie mai jos.

Există următoarele forme de tuberculoze atipice:

I. Tuberculoze atipice lichenoide sau lichen scrofulosorum.

II. Tuberculoze atipice nodulare dermice care cuprind:

a) tuberculidele papulo-necrotice;

b) tuberculidele miliare ale feței;

c) tuberculidele ulceroase Pautrier.

III. Tuberculoze atipice hipodermice reprezentate de eritemul indurat Bazin.

1.4.1. LICHEN SCROFULOSORUM (tuberculide lichenoide)

Lichenul scrofulosorum are o evoluție benignă și este rar semnalat în ultimii ani. Se întîlnește la copii și adolescenți atinși de o tuberculoză ganglionară, osteo-articulară, pulmonară inactivă, excepțional activă. Se întîlnesc și cazuri cu lichen scrofulosorum în care focarul tuberculos primitiv nu poate fi pus în evidență, situații în care natura tuberculoasă a dermatozei poate fi susținută prin reacția focală la tuberculină. Puseul eruptiv se produce cel mai adesea după o boală infecțioasă acută precum: rujeolă, gripă, scarlatină. La indivizii cu tuberculoză pulmonară cu evoluție favorabilă s-a semnalat apariția de lichen scrofulosorum în urma inoculării vaccinului BCG sau al tuberculinei.

Pe plan clinic, lichenul scrofulosorum se caracterizează prin papule miliare multiple roșietic-pale, roșii-brune sau de culoarea pielii normale cu sediul perifolicular, de formă conică, unele centrate de o mică scuamă, altele de o pustulă sau o crustă. Se găsesc și papule situate independent de orificiile pilosebacee, plane, gălbui, de consistență moale, de aspect lichenoid. Aceste două tipuri de leziuni se asociază în același placard sau în regiuni diferite. Leziunile

Scanned with OKEN Scanner

confluate sau izolate se localizează pe torace, abdomen, regiunea sacrată, rar pe extremități și față.

După mai multe săptămîni sau cîteva luni se vindecă spontan, recidivele fiind posibile.

Tuberculidele lichenoide sînt de origine hematogenă. Germenii tuberculoși sînt mobilizați din focarele localizate în organele subiacente și ajung a produce embolii paucibacilare la nivelul foliculilor pilosebacei și în dermul papilar. Tegumentul indivizilor tuberculizați fiind hipersensibilizat față de antigenul B.K., va reacționa la aceste embolii bacilare sau față de toxinele germenilor, printr-o reacție hiperergică, care duce la un proces de necroză și distrugere pe loc a micilor colonii bacilare, astfel explicîndu-se absența sau extrema raritate a bacililor din leziuni și vindecarea spontană.

Histopatologic se evidențiază apariția unor tuberculi în care predomină epitelioidele și foarte rare gigante și fără cazeificare, aproape identici cu cei din B.B.S. Leziunile pot fi situate în jurul foliculului pilosebaceu cînd sînt mai profunde sau independente în dermul papilar. La nivelul orificiului pilosebaceu se constată o lamă cornoasă, parakeratozică, care face relief în centrul papulei lichenoide.

Diagnosticul diferențial trebuie făcut cu unele eczematide foliculare streptostafilococice ce sînt mai roșii și pruriginoase; cu lichenul tricofitic ce se asociază cu un Kerion Celsi; cu lichenul spinulosum și keratoza foliculară care sînt mai superficiale decît lichenul scrofulosorum și au de obicei culoarea pielii normale; cu lichenul plan care apare la adulți, este foarte pruriginos și însoțit adesea de leziuni bucale; cu pitiriazisul rubra pilar ce se localizează pe fața dorsală a degetelor și mîinilor, la genunchi și pe față, cu papule mai mici și mai dese și cu sifilidele lichenoide în care condiții examenul serologic poate rezolva problema.

1.4.2. TUBERCULIDE NODULARE DERMICE

1.4.2.1. TUBERCULIDELE PAPULO-NECROTICE

Înglobează mai multe tipuri eruptive care, deși variază într-o măsură ca aspect clinic, din punct de vedere histologic și patogenic sînt asemănătoare. Aceste manifestări cutanate se caracterizează printr-o erupție constituită din papule și noduli mici dermici, cu centrul necrotic și evoluția în pusee. Se întîlnesc de obicei la adolescenți și adulți și coexistă cu focare viscerale profunde. Sînt de origine hematogenă, necroza ce îi caracterizează este un fenomen Koch în miniatură.

Forme clinice. În raport cu topografia lor se descriu două forme principale de tuberculide papulo-necrotice și anume: *foliclis* care simulează foliculitele banale, cu localizare pe membre și *acnitis* de la nivelul feței cu leziuni asemănătoare acneei polimorfe.

În *foliclis*, elementele eruptive sînt reprezentate de noduli dermici, cît o alice, mobili, care în evoluție interesează și epidermul. După un timp, leziunile devin roșietic-violacee, cu centrul acoperit de o veziculo-pustulă, a cărei spargere și uscare dă naștere unei cruste galben-cenușii, aderentă, sub care se constată după detașare o ulcerație crateriformă. După vindecare spontană, va rămîne o cicatrice ușor deprimată. Erupția are un aspect polimorf, dată fiind vîrsta și evoluția diferită în timp a leziunilor. Leziunile sînt dispuse izo-

Scanned with OKEN Scanner

lat sau în placarde, cu predilecție pe membrele superioare și inferioare, pe zonele de extensie, pe fața dorsală, pe fese, nefiind exluse și alte localizări. Evoluția este în puseuri de 6—12 săptămîni, cu recidive sezoniere regulate, primăvara și toamna, sau mai dese; alteori la intervale de 1—10 ani (fig. 1.13 și fig. 1.14).

În *tuberculidele acnitis*, leziunile papulo-nodulare ocupă de predilecție fața, fruntea, zona temporală, obrajii. Histopatologic, infiltratul este mai profund și de aspect tuberculoid mai net. Erupția este similară pe plan clinico-evolutiv cu cea a elementelor de foliclis (fig. 1.15).

Forme clinice particulare. *Acneea scrofulosorum* este o tuberculidă care face trecerea între lichen scrofulosum și foliclis, fiind mai superficială decît ultimul, după vindecare leziunile lăsînd o cicatrice discretă. Erupția apare de predilecție pe fața de extensie a membrelor superioare.

Acneea casecticorum este o acnee fără comedoane, localizată cu precădere pe trunchi și membrele inferioare, erupția fiind comparabilă cu tuberculidele papulo-necrotice, elementele sînt însă mai superficiale și mai supurative.

Poate coexista cu o tuberculoză pulmonară și cu diferite forme de tuberculoză cutanată tipică și apare mai ales la debilitați.

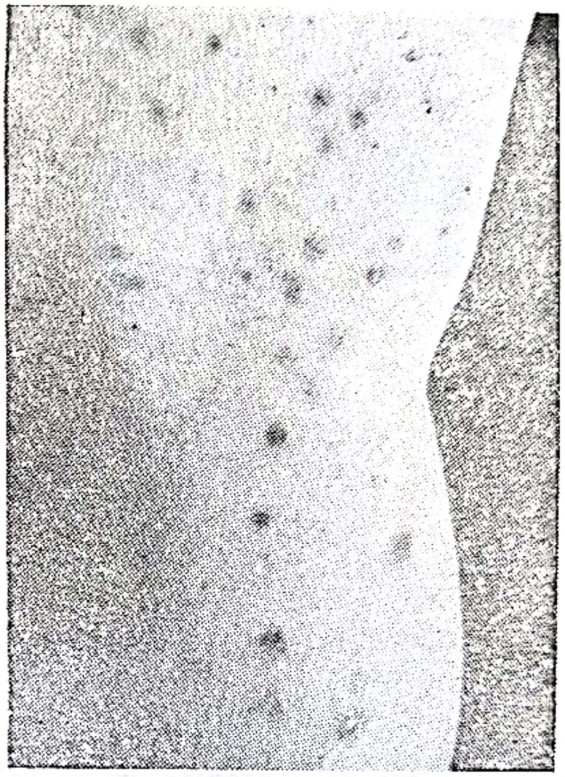


Fig. 1.13. — Tuberculide papulo-necrotice tip „foliclis".

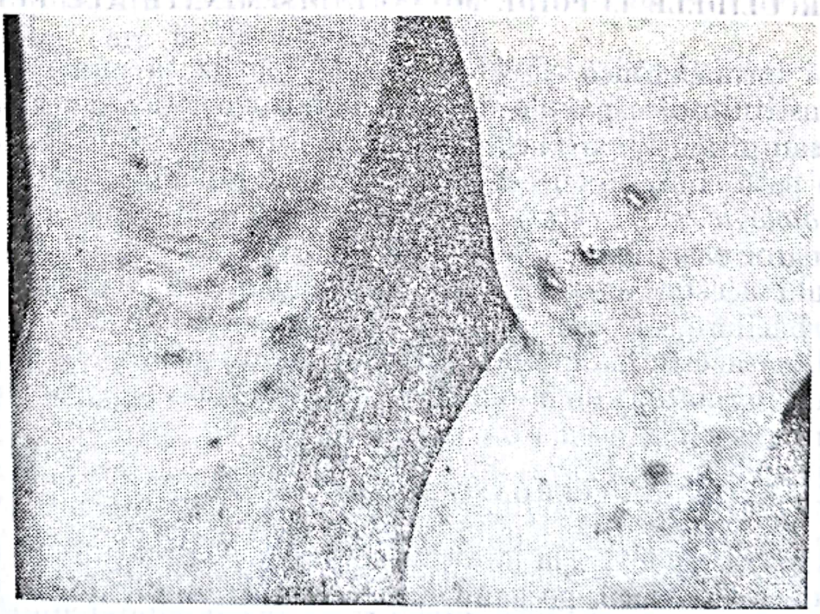


Fig. 1.14. — Tuberculide papulo-necrotice tip „foliclis".

Scanned with OKEN Scanner

lat sau în placarde, cu predilecție pe membrele superioare și inferioare, pe zonele de extensie, pe fața dorsală, pe fese, nefiind exluse și alte localizări. Evoluția este în puseuri de 6—12 săptămîni, cu recidive sezoniere regulate, primăvara și toamna, sau mai dese; alteori la intervale de 1—10 ani (fig. 1.13 și fig. 1.14).

În *tuberculidele acnitis*, leziunile papulo-nodulare ocupă de predilecție fața, fruntea, zona temporală, obrajii. Histopatologic, infiltratul este mai profund și de aspect tuberculoid mai net. Erupția este similară pe plan clinico-evolutiv cu cea a elementelor de foliclis (fig. 1.15).

Forme clinice particulare. *Acneea scrofulosorum* este o tuberculidă care face trecerea între lichen scrofulosum și foliclis, fiind mai superficială decît ultimul, după vindecare leziunile lăsînd o cicatrice discretă. Erupția apare de predilecție pe fața de extensie a membrelor superioare.

Acneea cașecticorum este o acnee fără comedoane, localizată cu precădere pe trunchi și membrele inferioare, erupția fiind comparabilă cu tuberculidele papulo-necrotice, elementele sînt însă mai superficiale și mai supurative.

Poate coexista cu o tuberculoză pulmonară și cu diferite forme de tuberculoză cutanată tipică și apare mai ales la debilitați.

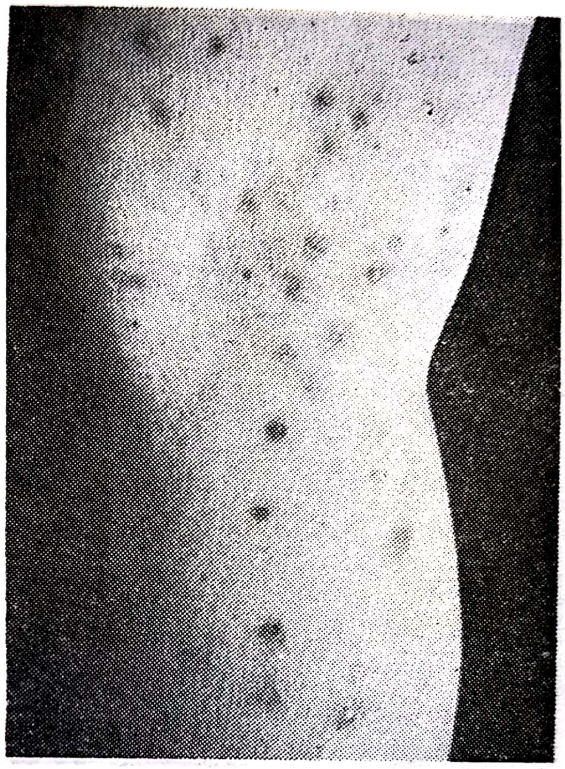


Fig. 1.13. — Tuberculide papulo-necrotice tip „foliclis".

Fig. 1.14. — Tuberculide papulo-necrotice tip „foliclis".

Scanned with OKEN Scanner

Histopatologic, tuberculidele nodulare dermice se caracterizează printr-o mică plajă de necroză dermică înconjurată de un infiltrat inflamator care are o structură banală, dar care prezintă la periferie un număr de granuloame tuberculoide cu gigante epitelioide. Infiltratul este nodular, situat în dermul profund. Vasele dermice sînt alterate, cu endoteliul tumefiat, mergînd pînă la tromboză și obstruarea lumenului. Focarul de necroză este datorit ischemiei vasculare consecutive. Alterațiile vasculare sînt constante și importante, încît unii autori consideră tuberculidele papulo-necrotice ca forme particulare ale vascularitelor alergice, așezîndu-le alături de parapsoriazisul Mucha-Habermann.

Fig. 1.15. — Tuberculide „acnitis" cu cicatrice reziduale.

Diagnosticul diferențial al tuberculidelor foliclis se face cu foliculitele stafilococice banale, cu evoluție acută și mai inflamatorii, fără cicatrici reziduale. Forma acnitis trebuie diferențiată de o acneea polimorfă, care prezintă elemente mai inflamatorii, cu comedoane și un facies seboreic; de acneea necrotică, care se localizează electiv în jurul pielii păroase a frunții și din care se poate izola un stafilococ patogen; de sifilidele secundare acneiforme foliculare ce pot să ia un aspect papulo-necrotic, dar sînt mai diseminate, de apariție mai brutală și asociate cu serologie pozitivă.

1.4.2.2. TUBERCULIDELE LUPOIDE MILIARE DISEMINATE ALE FEȚEI

Această formă clinică este foarte rară, localizată numai la față, leziunile fiind constituite din papulo-noduli reliefați, roșietici sau gălbui, duri sau moi, izolați sau grupați, care lasă o cicatrice după rezorbție. La vitropresiune se observă o pată similară cu cea pe care o lasă lupomul.

Histopatologic, se constată un infiltrat inflamator înconjurat de tuberculi tipici a căror cazeificare centrală este frecventă.

În ciuda acestor caractere histopatologice, bolnavii nu au de regulă antecedente bacilare, iar reacția la tuberculină este obișnuit negativă. Unii autori consideră aceste manifestări cutanate ca o tuberculidă hipo- sau anergică, alții ca o dermatoză de etiologie necunoscută, un alt grup ca o afecțiune cutanată înrudită cu acneea rozacee.

1.4.2.3. TUBERCULIDELE ULCEROASE PAUTRIER

Se întîlnesc foarte rar, la fete tinere vechi bacilare, sub forma unor ulcerații superficiale simetrice, pe gambe, izolate sau confluente, cu contur neregulat, care lasă după ele cicatrice hiperpigmentare.

Scanned with OKEN Scanner

Histopatologic, tuberculidele nodulare dermice se caracterizează printr-o mică plajă de necroză dermică înconjurată de un infiltrat inflamator care are o structură banală, dar care prezintă la periferie un număr de granuloame tuberculoide cu gigante epitelioide. Infiltratul este nodular, situat în dermul profund. Vasele dermice sînt alterate, cu endoteliul tumefiat, mergînd pînă la tromboză și obstruarea lumenului. Focarul de necroză este datorit ischemiei vasculare consecutive. Alterațiile vasculare sînt constante și importante, încît unii autori consideră tuberculidele papulo-necrotice ca forme particulare ale vascularitelor alergice, așezîndu-le alături de parapsoriazisul Mucha-Habermann.

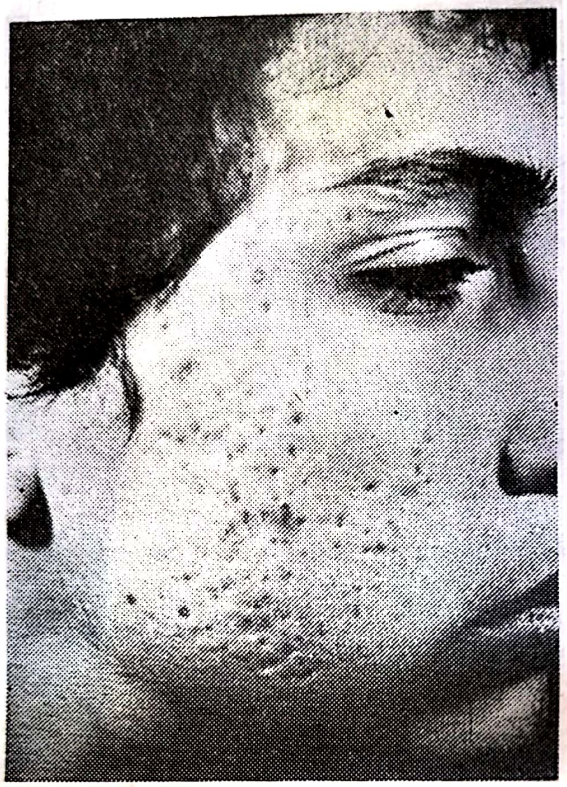


Fig. 1.15. — Tuberculide „acnitis" cu cicatrice reziduale.

Diagnosticul diferențial al tuberculidelor foliclis se face cu foliculitele stafilococice banale, cu evoluție acută și mai inflamatorii, fără cicatrici reziduale. Forma acnitis trebuie diferențiată de o acneea polimorfă, care prezintă elemente mai inflamatorii, cu comedoane și un facies seboreic; de acneea necrotică, care se localizează electiv în jurul pielii păroase a frunții și din care se poate izola un stafilococ patogen; de sifilidele secundare acneiforme foliculare ce pot să ia un aspect papulo-necrotic, dar sînt mai diseminate, de apariție mai brutală și asociate cu serologie pozitivă.

1.4.2.2. TUBERCULIDELE LUPOIDE MILIARE DISEMINATE ALE FEȚEI

Această formă clinică este foarte rară, localizată numai la față, leziunile fiind constituite din papulo-noduli reliefați, roșietici sau gălbui, duri sau moi, izolați sau grupați, care lasă o cicatrice după rezorbție. La vitropresiune se observă o pată similară cu cea pe care o lasă lupomul.

Histopatologic, se constată un infiltrat inflamator înconjurat de tuberculi tipici a căror cazeificare centrală este frecventă.

În ciuda acestor caractere histopatologice, bolnavii nu au de regulă antecedente bacilare, iar reacția la tuberculină este obișnuit negativă. Unii autori consideră aceste manifestări cutanate ca o tuberculidă hipo- sau anergică, alții ca o dermatoză de etiologie necunoscută, un alt grup ca o afecțiune cutanată înrudită cu acneea rozacee.

1.4.2.3. TUBERCULIDELE ULCEROASE PAUTRIER

Se întîlnesc foarte rar, la fete tinere vechi bacilare, sub forma unor ulcerații superficiale simetrice, pe gambe, izolate sau confluente, cu contur neregulat, care lasă după ele cicatrice hiperpigmentare.

Scanned with OKEN Scanner

Histopatologic se constată un infiltrat tuberculoid situat în jurul unor arteriole atinse de un proces important de endarterită.

Diagnosticul diferențial se face cu ectima și alte ulcerații ce se pot localiza la acest nivel.

1.4.2.4. TUBERCULIDELE HIPODERMICE (Eritemul indurat Bazin)

Eritemul indurat Bazin este o tuberculoză atipică hipodermică, care afectează mai ales femeile tinere, putînd fi întîlnit și la bărbați și la vîrste diferite. Coexistența eritemului indurat Bazin cu tuberculoze viscerale și chiar cutanate, tipice, a permis să se presupună o etiologie bacilară, demonstrată uneori prin prezența B.K. în leziuni, dar mai ales prin pozitivitatea criteriilor relative privind tuberculidele în această manifestare cutanată. Astfel, IDR la tuberculină poate provoca, în unele cazuri, o intensă reacție focală.

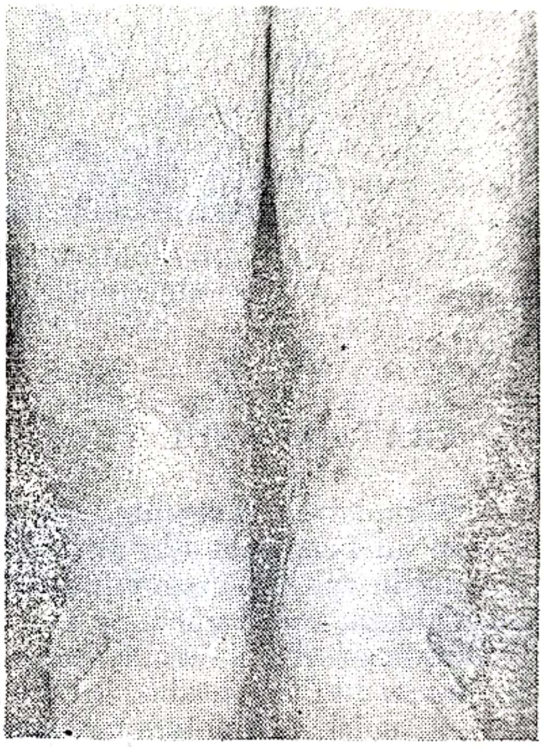


Fig. 1.16. — Eritem indurat Bazin.

Frigul și statul în picioare, tulburările circulatorii (acrocianoza) sînt factori favorizanți importanți, în apariția acestor afecțiuni cutanate, cu localizare pe gambe, la paciente care, prin natura muncii lor, stau mult timp în picioare (spălătorese, bucătărese etc.), antrenînd astfel tulburări circulatorii ce facilitează apariția bolii.

Aspecte clinice. Leziunea inițială este o nodozitatea hipodermică indurată, după care apar alte nodozități de același fel, de mărimea unei nuci, cu sediul pe fața externă și posterioară a gambelor. Ele sînt prost delimitate, din cauza unor zone de edem periferic, care le dă aspectul unui placard dur. Leziunile evoluează lent în 4—6 săptămîni, se acoperă de un tegument violaceu și se rezorb, lăsînd după ele o depresiune ușor atrofică.

Unele elemente se pot ulcera (eritemul ulcerat Hutchinson). Aceste ulcerații nu sînt prea profunde, rotund-ovalare, cu marginile neregulate și înconjurate de un halou violaceu.

Mai multe ulcerații pot conflua realizînd placarde cu margini festonate.

Histopatologie. Leziunile se găsesc în hipoderm sub forma unor infiltrate tuberculoide importante, care pot ajunge pînă în dermul superficial situate în jurul unor procese vasculare, care merg de la simpla proliferare a endoteliului pînă la tromboza lumenului, urmată uneori de necroză vasculară și dispariție completă, în locul lor rămînînd cîteva fibre elastice, cu dispoziție concentrică. Țesutul grăsos prezintă alterații importante, substanța grasă dispare (lipofagie), iar pereții celulelor adipoase de obicei subțiri sînt îngroșați și infiltrați cu limfocite. Atrofia celulelor grase, proliferarea țesutului conjunctiv și leziunile infiltrative determină așa zisa imagine de „Wucheratrofie“ (atrofie proliferativă), ce se poate întîlni și în sarcoidele Darier-Roussy.

Scanned with OKEN Scanner

Histopatologic se constată un infiltrat tuberculoid situat în jurul unor arteriole atinse de un proces important de endarterită.

Diagnosticul diferențial se face cu ectima și alte ulcerații ce se pot localiza la acest nivel.

1.4.2.4. TUBERCULIDELE HIPODERMICE (Eritemul indurat Bazin)

Eritemul indurat Bazin este o tuberculoză atipică hipodermică, care afectează mai ales femeile tinere, putînd fi întîlnit și la bărbați și la vîrste diferite. Coexistența eritemului indurat Bazin cu tuberculoze viscerale și chiar cutanate, tipice, a permis să se presupună o etiologie bacilară, demonstrată uneori prin prezența B.K. în leziuni, dar mai ales prin pozitivitatea criteriilor relative privind tuberculidele în această manifestare cutanată. Astfel, IDR la tuberculină poate provoca, în unele cazuri, o intensă reacție focală.

Fig. 1.16. — Eritem indurat Bazin.

Frigul și statul în picioare, tulburările circulatorii (acrocianoza) sînt factori favorizanți importanți, în apariția acestor afecțiuni cutanate, cu localizare pe gambe, la paciente care, prin natura muncii lor, stau mult timp în picioare (spălătorese, bucătărese etc.), antrenînd astfel tulburări circulatorii ce facilitează apariția bolii.

Aspecte clinice. Leziunea inițială este o nodozitatea hipodermică indurată, după care apar alte nodozități de același fel, de mărimea unei nuci, cu sediul pe fața externă și posterioară a gambelor. Ele sînt prost delimitate, din cauza unor zone de edem periferic, care le dă aspectul unui placard dur. Leziunile evoluează lent în 4—6 săptămîni, se acoperă de un tegument violaceu și se rezorb, lăsînd după ele o depresiune ușor atrofică.

Unele elemente se pot ulcera (eritemul ulcerat Hutchinson). Aceste ulcerații nu sînt prea profunde, rotund-ovalare, cu marginile neregulate și înconjurate de un halou violaceu.

Mai multe ulcerații pot conflua realizînd placarde cu margini festonate.

Histopatologie. Leziunile se găsesc în hipoderm sub forma unor infiltrate tuberculoide importante, care pot ajunge pînă în dermul superficial situate în jurul unor procese vasculare, care merg de la simpla proliferare a endoteliului pînă la tromboza lumenului, urmată uneori de necroză vasculară și dispariție completă, în locul lor rămînînd cîteva fibre elastice, cu dispoziție concentrică. Țesutul grăsos prezintă alterații importante, substanța grasă dispare (lipofagie), iar pereții celulelor adipoase de obicei subțiri sînt îngroșați și infiltrați cu limfocite. Atrofia celulelor grase, proliferarea țesutului conjunctiv și leziunile infiltrative determină așa zisa imagine de „Wucheratrofie“ (atrofie proliferativă), ce se poate întîlni și în sarcoidele Darier-Roussy.

Scanned with OKEN Scanner

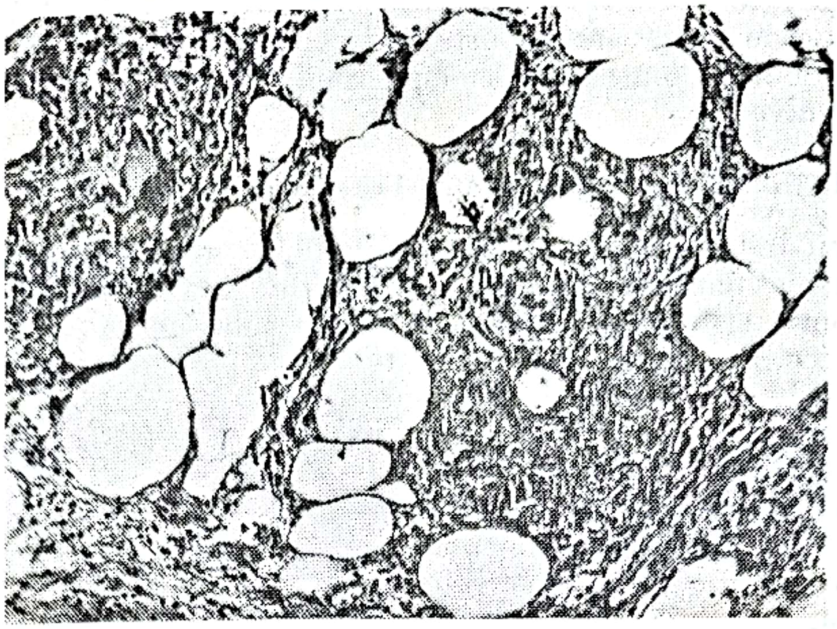


Fig. 1.17. — Eritem indurat Bazin. Histopatologie. Țesutul hipodermic adipos este disociat și înlocuit cu un infiltrat inflamator tuberculoid (200 ×).

1.5. TRATAMENTUL TUBERCULOZELOR CUTANATE

Terapia antituberculoasă a cunoscut mari progrese în ultimele decenii, de care au beneficiat din plin și tuberculozele cutanate. Orientarea terapiei generale în tuberculozele cutanate ne impune să alegem din medicația antituberculoasă, medicamentele cele mai active și mai puțin nocive și totodată să folosim asociațiile medicamentoase și schemele mixte care să scurteze la maximum durata tratamentului, să împiedice recăderile și apariția rezistenței la actualele chimioterapice și antibiotice antituberculoase. Este important să se înceapă tratamentul cu combinații active de medicații antituberculoase, cu intensă acțiune bactericidă, care să distrugă micobacteriile, astfel ca mecanismele de apărare ale organismului să poată elimina numărul redus de bacili rămași.

Desigur, în acest capitol al tratamentului tuberculozelor cutanate ne vom referi și la cel mai indicat regim dietetic preconizat în cursul tratamentului acestor dermatoze, la climatoterapie, la tratamentul biologic specific și la corticoterapie, utilizată în anumite manifestări de acest fel. Vom insista în mod deosebit asupra actualului tratament general cu chimioterapice și antibiotice care reprezintă baza terapiei antituberculoase. Alături de aceste medicații, vom aminti și de tratamentul cu vitamina D_2, primul medicament utilizat pe cale generală cu succes în terapia tuberculozelor cutanate și care mai este folosit și astăzi în tratamentele mixte de durată. Introdusă în 1943 de către Charpy în tratamentul lupusului tuberculos cu bune rezultate terapeutice, vitamina D_2 a fost folosită mult timp ca singura medicație generală eficientă a tuberculozelor cutanate, pînă la apariția HIN, streptomicinei și a altor medicamente antituberculoase. Astfel, s-au obținut cu vitamină D_2 vindecări în lupusul tuberculos și ulcerat în coeficient de pînă la 76,5% din cazuri, rezultate satisfăcătoare cu vindecări în 20—31% din cazuri în scrofulodermă și

Scanned with OKEN Scanner

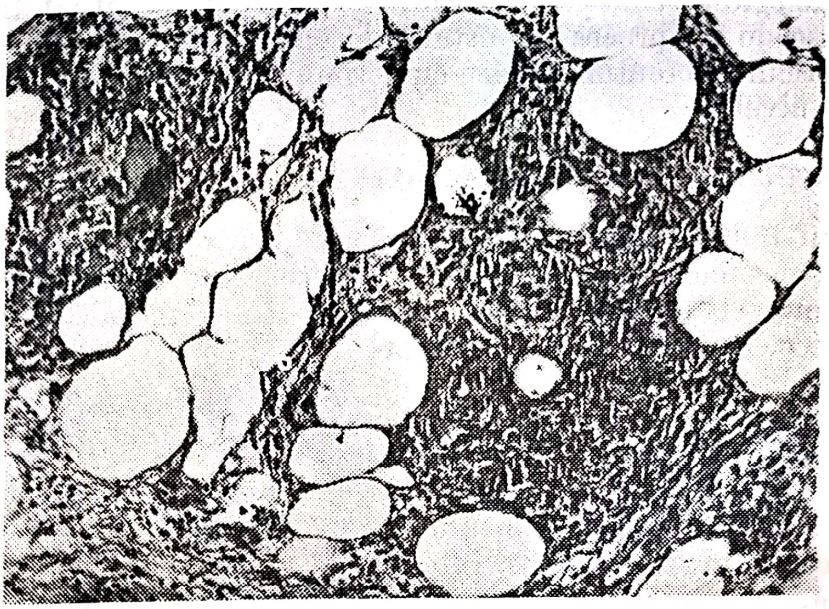


Fig. 1.17. — Eritem indurat Bazin. Histopatologie. Țesutul hipodermic adipos este disociat și înlocuit cu un infiltrat inflamator tuberculoid (200 ×).

1.5. TRATAMENTUL TUBERCULOZELOR CUTANATE

Terapia antituberculoasă a cunoscut mari progrese în ultimele decenii, de care au beneficiat din plin și tuberculozele cutanate. Orientarea terapiei generale în tuberculozele cutanate ne impune să alegem din medicația antituberculoasă, medicamentele cele mai active și mai puțin nocive și totodată să folosim asociațiile medicamentoase și schemele mixte care să scurteze la maximum durata tratamentului, să împiedice recăderile și apariția rezistenței la actualele chimioterapice și antibiotice antituberculoase. Este important să se înceapă tratamentul cu combinații active de medicații antituberculoase, cu intensă acțiune bactericidă, care să distrugă micobacteriile, astfel ca mecanismele de apărare ale organismului să poată elimina numărul redus de bacili rămași.

Desigur, în acest capitol al tratamentului tuberculozelor cutanate ne vom referi și la cel mai indicat regim dietetic preconizat în cursul tratamentului acestor dermatoze, la climatoterapie, la tratamentul biologic specific și la corticoterapie, utilizată în anumite manifestări de acest fel. Vom insista în mod deosebit asupra actualului tratament general cu chimioterapice și antibiotice care reprezintă baza terapiei antituberculoase. Alături de aceste medicații, vom aminti și de tratamentul cu vitamina D_2, primul medicament utilizat pe cale generală cu succes în terapia tuberculozelor cutanate și care mai este folosit și astăzi în tratamentele mixte de durată. Introdusă în 1943 de către Charpy în tratamentul lupusului tuberculos cu bune rezultate terapeutice, vitamina D_2 a fost folosită mult timp ca singura medicație generală eficientă a tuberculozelor cutanate, pînă la apariția HIN, streptomicinei și a altor medicamente antituberculoase. Astfel, s-au obținut cu vitamină D_2 vindecări în lupusul tuberculos și ulcerat în coeficient de pînă la 76,5% din cazuri, rezultate satisfăcătoare cu vindecări în 20—31% din cazuri în scrofulodermă și

Scanned with OKEN Scanner

tuberculoze verucoase şi rezultate slabe sau nule în tuberculide. Vitamina D_2 acţionează prin stimularea ţesutului conjunctiv reparator. Se foloseşte sub formă de soluţie alcoolică sau uleioasă de 600.000 u.i. (15 mg) în administrare per os sau i.m. 1 fiolă/săptămînă. Se obţine vindecarea clinică după 1—$1^1/_2$ ani. Doza terapeutică este foarte aproape de doza toxică şi deşi toleranţa era în general bună, surveneau uneori şi accidente precum: cefalee, anorexie, greaţă, vărsături, diaree, fotofobie, nefroză uşoară etc. şi chiar reactivarea unor focare tuberculoase inactive sau agravarea celor active. Se mai recomandă şi astăzi în curele de durată, în scheme mixte.

1.5.1. TRATAMENTUL CHIMIOTERAPIC ŞI ANTIBIOTIC

Micobacteriile şi respectiv M. tuberculosis şi M. bovis sînt sensibile la o categorie mare de chimioterapice şi antibiotice denumite antituberculoase.

Cele mai multe sînt însă prea toxice în tratamentele de lungă durată, necesare aceste boli (4—6—12 luni) şi în cantităţile ce pot asigura efectul bactericid şi penetraţia intracelulară, micobacteriile fiind prototipul bacteriilor facultativ intracelulare. De aceea, nu vom mai aminti toate antibioticele şi chimioterapicele antituberculoase, nici măcar pe cele care au fost utilizate în timp în practica terapeutică şi la care s-a renunţat în actualele scheme. Dintre toate, s-au selectat şi se utilizează cele mai valoroase ca eficienţă şi ca toleranţă.

Anastasatu arată că dintre diversele medicaţii antituberculoase aflate în circulaţie, s-au cristalizat ca „esenţiale": Izoniazida (INH, H) şi Rifampicina (RMP, R), ca droguri indispensabile; Streptomicina (Sm, S), Pirazinamida (PZM, Z), Etambutolul (ETB, E) şi Tioacetazona (THZ), ca droguri de asociaţie de utilitate inegală.

Rifampicina şi Izoniazida au o acţiune bactericidă asupra bacteriilor cu multiplicare intensă, prima acţionînd şi asupra bacililor semidormanţi sau în multiplicarea intermitentă.

Pirazinamida este şi ea sterilizantă asupra germenilor intracelulari în multiplicare lentă. Celelalte antibuberculoase sînt rar bacteriostatice, capabile să prevină rezistenţa la drogurile majore, dar insuficiente pentru o terapie bactericidă şi sterilizantă.

Acelaşi autor arată că graţie RMP şi asociaţiilor ei cu celelalte droguri, a fost posibil să se treacă de la regimurile clasice de tratament de lungă durată de 12—18 luni la regimuri de 9 şi chiar 6 luni, cure mixte de înaltă eficienţă, cu ajutorul cărora s-au putut obţine atît vindecări clinice cît şi bacteriologice în proporţie de aproape 100%.

Vom prezenta în continuare medicaţiile antituberculoase cele mai utilizate în terapia tuberculozelor cutanate şi anume: Rifampicina, Izoniazida, Streptomicina, Pirazinamida şi Etambutolul.

Rifampicina (Sinerdol, Rifadin) este un antibiotic de semisinteză apropiat ca formulă de macrolide, cu efecte remarcabile în tuberculozele cutanate. Are un spectru larg de acţiune cu efect şi asupra micobacteriilor persistente, atingînd rapid concentraţii serice ridicate, cu puternică eficienţă bactericidă. În combinaţie cu Izoniazida realizează atît la animalele de experienţă cît şi la om o sterilizare completă şi durabilă. Este forma ideală de tratament, bază a tratamentului intermitent care se aplică în continuare în tbc cutanat. Are şi o bună penetraţie intracelulară, fiind bactericid în doză maximă de

Scanned with OKEN Scanner

600 mg/zi. Este foarte bine suportat și nu dă rezistență încrucișată. Are și unele proprietăți imunodepresive. Se prezintă sub formă de capsule de 150 și 300 mg. Acționează prin inhibarea ARN polimerazei B.K., locul său precis de acțiune fiind ARN de transfer. Se administrează zilnic într-o singură doză de 450—600 mg în tratament continuu zilnic (7/7). În ultimii ani s-a recomandat tratamentul intermitent, bisăptămînal (2/7) cîte 900—1200 mg/zi de Rifampicină, în special ambulator, situație în care trebuie avute în vedere eventualele efecte toxice ale dozelor mai mari. Rifampicina nu trebuie administrată singură, ci în asociere cu alte tuberculostatice, deoarece poate dezvolta și ea rezistență cromozomială. Se folosește în ultimul timp combinația RMF + Ethambutol și mai sigur este dacă se adaugă și HIN.

Reacțiile adverse ce se pot întîlni rareori în cursul tratamentului cu Rifampicină sînt: greață, anorexie, vomă, diaree, dismicrobism intestinal, oboseală, frison; ictere precoce (5%), după 1—3 săptămîni de tratament mai ales după asociere cu HIN, manifestări alergice cutanate. Foarte rar afectează rinichiul, și poate provoca leucopenie, anemie, purpură prin trombocitopenie. Urina și sputa se pot colora în roșu. S-a remarcat că reacțiile adverse sînt mai frecvente după schemele intermitente.

Datorită antagonismelor se va evita asocierea cu betalactamine (Penicilina), cu sulfamide și Negram. Cînd se asociază glicocorticoizi, Tolbutamid și anticoagulante orale, efectul scade prin inducție enzimatică. Rifampicina este contraindicată în bolile hepatice, în ictere, obstrucții biliare, alergie specifică. Se va utiliza cu prudență la alcoolici, alergici. Se va evita în sarcină, nu se va asocia cu medicamentele potențial hepatotoxice.

Hidrazida izonicotinică (Izoniazid), chimioterapic antituberculos major, se găsește sub formă de comprimate de 50 și 100 mg sau de fiole de 10 ml soluție apoasă injectabilă de 250 mg sau 500 mg. Recent s-a introdus și hidrazida acidului izonicotinic retard.

În prezent, Izoniazida rămîne baza celor mai multe dintre schemele terapeutice. Administrată singură determină însă rapid rezistență. Se folosește de predilecție în lupusul vulgar în care b. Koch atenuați sînt mai puțin capabili să dezvolte o astfel de rezistență.

HIN are o bună penetrabilitate și în macrofage și este un bactericid bine suportat în cantitățile maxime recomandate (10—12 mg/kg corp). În terapia tuberculozelor cutanate se administrează în mod obișnuit pe cale bucală, doza zilnică la adulți la începutul curei fiind de 10 mg/kg corp și apoi de 5—6 mg/kg corp/zi în tratamentul de întreținere. Durata tratamentului este de luni de zile pînă la 40—80 g doza totală. Pentru a evita instalarea rezistenței, terapia se face în asociație de 2—3 droguri în doze eficiente. Într-adevăr, în cazul rezistenței bacililor la Izoniazidă, care este rar întîlnită, se trece la tratamentul RMP + EMB sau RMP + Sm.

HIN este un medicament cu toxicitate mică, în general bine suportat. Reacțiile adverse mai des întîlnite sînt: greața, anorexia, constipația, dificultăți în micțiune, uneori erupții cutanate sau discrazie sanguină (leucopenie, anemie etc.). În cazuri mai rare (la alcoolici și diabetici) pot surveni la 5—8 săptămîni de la începutul tratamentului reacții adverse neuropsihice precum: stări de excitație, crize maniacale, polinevrite, nevrită optică ce poate merge pînă la cecitate. Cercetări mai recente au arătat că tratamentul îndelungat cu HIN duce la eliminarea crescută de vitamină B_6. Pentru acest fapt, în

Scanned with OKEN Scanner

scopul prevenirii și al terapiei unor astfel de accidente nervoase severe, în cursul tratamentului cu Izoniazidă se administrează obișnuit și vitamină B_6.

Streptomicina este cel mai vechi antibiotic antituberculos, cu efecte bactericide, care nu pătrunde însă în celule. Are indicații mai restrînse în momentul de față, datorită reacțiilor adverse uneori foarte grave. Este activă în toate formele de tuberculoze cutanate tipice, mai puțin în lupusul tuberculos plan. Nu este activă nici în tuberculide.

Posologie. Se administrează 1 g/zi, 0,5 g la 12 ore; 30—40 g pe o cură și în asociere cu alte medicații antituberculoase. Streptomicina se mai recomandă și în doze mai mari de 0,75 g/zi sau 1 g de 3 ori pe săptămînă.

Reacțiile adverse sînt datorite acțiunii toxice a Streptomicinei asupra nervului vestibular, mai puțin asupra celui cohlear și pot ajunge pînă la surditate. Accidentele adverse sînt favorizate de dozele mari, prelungite, la cei cu insuficiență de eliminare renală. Dozele mari și prelungite au și efecte hepatotoxice și nefrotoxice. Streptomicina poate determina și manifestări cutanate alergice, de asemenea șoc anafilactic.

Pirazinamida este un tuberculostatic de releu care se prezintă în comprimate de 0,5 g. Mod de administrare: se începe cu 1 g/zi (de 2 ori cîte 1 compr.), ajungîndu-se în decurs de o săptămînă la 3 g/zi (de 3 ori cîte 2 compr.) doză care nu trebuie depășită. Comprimatele se vor lua după masă. Contraindicații: intoleranță și rezistență la Pirazinamidă. Reacții adverse: efectul hepatotoxic este cel mai important. Alte reacții: anorexie, greață, vărsături, artralgii, ascensiuni termice, hiperuricemie cu crize acute de gută; fotosensibilizări.

Ethambutolul este un preparat mai puțin activ decît Rifampicina, dar cu bune calități, datorită penetrabilității bunei toleranțe și eficacității mai ridicate decît s-a crezut inițial. Acest tuberuclostatic activ este folosit pe scară largă și în tuberculozele cutanate. Se găsește în compr. de 250 mg și se administrează pe cale bucală cîte 25 mg/kg corp în tratamentul de atac și 15 mg/kg corp în tratamentul de întreținere. Se dă pacientului în priză unică, pe nemîncate, în scopul realizării unor concentrații optime în plasmă. După administrarea orală, el se rezoarbe bine la nivelul tubului digestiv, atingînd concentrații sanguine maxime după 3—4 ore.

În cazul aplicării tratamentelor intermitente, respectiv de 2 ori pe săptămînă (2/7), doza utilă de Ethambutol este de 40—60 mg/kg corp realizîndu-se aproximativ aceeași doză săptămînală ca și în cazul administrării zilnice a 15—25 mg/kg corp.

Avînd o moleculă mică, produsul are o bună difuziune în țesuturi, el are și avantajul de a acționa asupra germenilor intracelulari, fapt pentru care poate fi considerat un tuberculostatic de deosebită valoare. Ethambutolul se administrează în scheme duble sau triple cu Rifampicină sau alte tuberculostatice. Există falsa părere că asociațiile celor mai noi preparate sînt obligatoriu și cele mai eficiente. Această opinie nu se poate generaliza. Astfel, procentul de rezistență la Ethambutol, cel mai nou chimioterapic activ în tuberculoză, este și cel mai mare (15,5% B.K. rezistenți după Holly și colab.).

Indicația principală a Ethambutolului este pentru cazurile cronice și hipercronice.

Reacții adverse. Ethambutolul poate determina apariția unei nevrite optice centrobulbare, incidența ei fiind în raport direct cu doza administrată sau cu durata tratamentului. Fenomenele oculare sînt recunoscute de obicei

Scanned with OKEN Scanner

tardiv, după a 3-a lună de tratament. La început, aceste perturbări se traduc prin discromatopsie apoi ambliopie la culori, scăderea acuității vizuale, scotom central. Procesul se pare că este reversibil, normalizarea producîndu-se în mai multe săptămîni sau luni, dacă se suspendă imediat administrarea drogului, la apariția primelor modificări ale funcției vizuale. Profilaxia acestor fenomene poate fi realizată prin controale multiple, periodice la cei cu vicii de refracții și printr-o posologie care să nu depășească 25 mg/kg corp.

După H. D. Young, cele mai active combinații de medicamente antituberculoase sînt: RMP + INH; RMP + INH + EMB; RMP + INH + SM; RMP + EMB; RMP + SM; RMP + INH + SM + PZM.

Desigur, tratamentul trebuie adaptat în funcție de întinderea și tipul leziunilor cutanate, de stadiul bolii, de starea de imunitate a bolnavilor.

Rifampicina și INH sînt cele mai eficiente asocieri și baza schemelor mixte. Această asociere se va evita la vîrstnici, etilici, hepatici. Asocierea dintr-un început a RMP + INH + EMB reprezintă o combinație foarte eficientă și în formele cu evoluție gravă (gomele tbc).

Rifampicina se administrează în doză unică de 450—600 mg/zi, Ethambutolul în 15 mg/kg corp/zi, INH 5—10 mg/kg corp/zi în tratamente continue (7/7), timp de 2 luni și apoi RMP + HIN timp de încă 6 sau 7 luni, cu vindecări sigure.

Ambulator, Rifampicina se administrează intermitent (2/7) iar Hidrazida în doze de 5 mg/kg corp/zi, desigur sub supraveghere atentă.

H. D. Young, observa că în perspectivă tratamentul tuberculozei cutanate trebuie să fie reprezentat de chimioterapice, combinații administrate ambulator, intermitent.

În tuberculozele cutanate primare, dacă imunitatea nu s-a instalat la 6—8 săptămîni, iar pacientul este debil și prost nutrit, un tratament energic de 6 săptămîni — 5 luni, triplu (R + E + HIN) sau quadriplu mixt, poate preveni diseminarea, în continuare recomandîndu-se R + HIN; imunitatea poate fi stimulată prin vaccin BCG.

În lupusul vulgar și în tuberculoza verucoasă manifestări strict localizate la piele, imunitatea este mai puternică, iar B.K. mai atenuați. Reacția tisulară puternică poate însă să reducă eficacitatea tratamentului care trebuie mult prelungit (9 luni).

Tratamentul tuberculozelor cutanate trebuie să fie precedat de căutarea atentă a unui focar tuberculos, de ridicarea stării generale de sănătate și nutriție a pacientului, cît și de practicarea unei anchete privind sursele de infecții și de diseminare a bolii.

Se vor trata toate bolile asociate (diabet, infecții supraadăugate). În cazul unor localizări viscerale ale tuberculozei, tratamentul va fi condus în colaborare cu alți specialiști.

În lupusul tuberculos, mai ales în cel plan, pe lîngă medicația antituberculoasă, se mai folosește corticoterapia în doze mici și mijlocii pentru perioade scurte cu rezultate bune.

În tuberculide se folosește medicația antituberculoasă asociată obligatoriu cu corticoterapie și, cu efect desensibilizant, endotoxina BCG preconizată de prof. S. Longhin.

În ce privește *tratamentul biologic*, acesta se poate face și cu tuberculină în doze progresive în raport cu reacția la acest antigen a fiecărui individ. Tratamentul este de durată, cu rezultate favorabile în lupusul ulcerat.

Scanned with OKEN Scanner

Endotoxina BCG are acțiune vaccinantă în tuberculozele cutanate tipice, în special în cele ulcerate și o acțiune curativă prin desensibilizare în tuberculide. Se începe cu 0,1 ml din soluția de endotoxină 1/100 000, crescîndu-se progresiv din 2 în 2 zile pînă la 1 ml.

Corticoterapia în tuberculozele cutanate este mai mult sau mai puțin facultativă, ca un tratament adjuvant și nu specific, care are ca scop reducerea reacțiilor inflamatorii și diminuarea efectelor toxice și alergice ale medicamentelor. Nu se administrează niciodată fără protecție de tuberculostatice și nu va fi utilizată ca o medicație de rutină, ci ca o medicație cu caracter special și cu aplicare individuală. Se utilizează în doze mici și mijlocii timp de 4—6 săptămîni.

Climatoterapia. Se cunoaște acțiunea favorabilă a luminii și mai ales a radiațiilor U.V. asupra scrofulodermei, lupusului vulgar etc. pentru care fapt curele heliomarine și viața în aer liber sînt foarte indicate la acești bolnavi.

Regimul dietetic. În tuberculozele cutanate s-a preconizat de către Gerson un regim cu carne, lapte, pește etc., multe vegetale, crudități, fructe, reducerea făinoaselor și dulciurilor, diminuarea sau suprimarea NaCl, interzicerea conservelor, vînatului, alcoolului și grăsimilor prăjite.

Tratamentul local. Odată cu introducerea medicației antituberculoase foarte active în terapia tuberculozelor cutanate, intervențiile directe locale pe leziuni, utilizate pe scară largă odinioară, s-au restrîns foarte mult, pînă la renunțarea la aceste metode. În formele de tuberculoză verucoasă mai rezistente la tuberculostatice, își găsește indicația electrocoagularea și curetarea leziunilor. Curetarea este indicată uneori în gomele tuberculoase ulcerate, pentru îndepărtarea țesutului necrozat, cînd acesta întîrzie să se elimine.

1.6. PROFILAXIA TUBERCULOZELOR CUTANATE

Tuberculozele cutanate reprezintă o problemă socială importantă prin mutilările grave pe care le poate produce lupusul vulgar și în același timp prin faptul că unele dintre acestea, precum tuberculoza verucoasă au, în anumite sectoare de muncă (abatoare, zootehnie, fabrici de pielărie etc.), caracterul unor dermatoze profesionale.

Din punct de vedere epidemiologic, unele din tuberculozele cutanate coexistînd la același individ sau în anturaj cu o tuberculoză pulmonară, ne permit să depistăm o sursă baciliferă ignorată.

Profilaxia tuberculozelor cutanate se axează pe profilaxia tuberculozei profunde și mai ales a celei pulmonare, care stă la baza apariției celor mai multe forme de tuberculoză cutanată, fie că inocularea pielii se face pe cale endogenă, fie exogenă. Eradicarea tuberculozelor cutanate se va putea realiza numai odată cu dispariția tuberculozelor organice și în primul rînd a celei pulmonare. Lupta contra tuberculozei cutanate trebuie să fie dusă ca atare paralel cu cea de combatere a tuberculozei pulmonare, de unde necesitatea unei strînse colaborări între ftiziologi și dermatologi.

Măsurile de prevenire și combatere atît colective cît și individuale, trebuie să se bazeze pe epidemiologia specială a diferitelor forme de tuberculoză cutanată.

În condițiile prezenței într-o colectivitate a unui caz de tuberculoză cutanată (lupus tbc, scrofuloderma etc.), obiectivul imediat este găsirea sursei și a modalității de contaminare, în felul acesta putîndu-se descoperi o tuber-

Scanned with OKEN Scanner

culoză endogenă, cel mai adesea pulmonară, la pacientul respectiv sau la o altă persoană din familie sau anturaj.

Existența într-o colectivitate a anumitor forme de tuberculoză cutanată tipică de cauză exogenă (tuberculoza verucoasă, tuberculul anatomic etc.) trebuie să ne amintească de caracterul adesea profesional al acestor manifestări morbide și să ne îndrepte atenția spre surse care pot fi animalele bolnave. Eradicarea tbc bovină prin sacrificarea animalelor bolnave duce la eradicarea tuberculozelor umane de origine bovină.

Instrucțiunile preconizate de Ministerul Sănătății pentru combaterea tuberculozelor cutanate se axează pe următoarele măsuri:

a) Depistarea precoce a bolii, în scopul asigurării unui tratament cît mai eficient și cu rezultate estetice bune. Acest deziderat se poate realiza prin antrenarea în această acțiune nu numai a dermatologilor, ci și a ftiziologilor și ftiziopediatrilor și a medicilor generaliști, bine instruiți asupra tuberculozelor cutanate. În același timp, este nevoie de o educație sanitară corespunzătoare a maselor și în special a bolnavilor, pentru ca ei să devină un factor activ, conștient în lupta contra acestor dermatoze.

b) Internarea acestor pacienți în staționare de dermatologie atît pentru tratamentul tuberculozei cutanate într-o primă etapă cît și pentru efectuarea investigațiilor complementare, care pot permite descoperirea unor eventuale focare viscerale, care trebuie urmărite și tratate corespunzător.

c) După externarea din serviciile de dermatologie, bolnaii vor fi îndrumați la dispensarele antituberculoase pentru continuarea ambulatorie a tratamentului tuberculostatic, pînă la vindecare completă. Bolnavii vor fi urmăriți și în continuare (1—5 ani) pentru a surprinde eventuale recidive și îndrumați la momentul potrivit pentru execuția unei intervenții de chirurgie plastică, în cazul unor cicatrice mutilante sau incomode.

Morbiditatea prin tuberculoze cutanate a scăzut mult în țara noastră. Cazuri de lupus vulgar distructiv se mai pot vedea astăzi excepțional și numai ca manifestare sechelară, din trecut.

Se mai întîlnesc însă rare cazuri de scrofuloderma, de lupus vulgar, de tuberculoză verucoasă, de tuberculide, ce trebuie să fie mereu în atenția noastră pentru a putea fi depistate cît mai precoce, tratate cît mai eficient și odată cu aceste cazuri și eventualele manifestări de tuberculoză profundă, sursele de infecție ale tuberculozelor cutanate.

La baza acțiunilor de combatere și profilaxie a tuberculozei și diverselor sale manifestări, între care și cea cutanată, stă astăzi o nouă concepție integrativă a O.M.S., însușită și de M.S. din țara noastră, potrivit căreia, în aceste importante acțiuni de sănătate publică, trebuie antrenată întreaga rețea medico-sanitară și cu precădere cea de medicină generală și pediatrie, spre a obține, în condițiile favorabile de astăzi, rezultate cît mai bune în lupta împotriva acestei boli, cu atît de importante implicații sociale și sanitare în trecut.

BIBLIOGRAFIE

AGAPKIN I. N. — Probleme urgente în lupta contra tuberculozei pielii. Probl. tbk. 1960, 1, 3.

ANASTASATU C., MIHAILESCU P. — Lupta atituberculoasă în RSR. Sarcini actuale și de perspectivă. Pneumoftiziologia, 1975, XXIV/2, p. 67.

Scanned with OKEN Scanner

ANASTASATAU C. — Situaţia actuală şi în viitor a tuberculozei pe plan mondial şi la noi în ţară. Problematica sănătăţii azi şi în viitor. Editura Academiei, RSR, Buc., 1984., p. 13.
ANASTASATU C., BERCEA O., SIBILA S. — Curs de ftiziologie. IMF Buc., 1980.
ANASTASIU C. — Curs de epidemiologie a tuberculozei pentru medicii secundari. Instit. Clinic de Ftiziologie, Buc., 1975.
BAIDAN N. şi al. — Tuberculoza nodulară dermică şi coroidita diseminată tbc. *Rev. sanit. mil.* 1968, LXXI, 6, 1981.
BELLENDIR E. N. şi al. — Changes in the microcirculatory blood bed in the development of localized cutaneous tuberculosis. *Probl. tbc*, 1979, 6, 59.
BELYAEV N. V. — Systemic lupus erithematosus in uniovular twins and its relation to tuberculous infection. *Probl. tbk.*, 1978, 5, 80.
BERCEA O. — Penetraţia tuberculostaticelor în leziunile tuberculoase. Ftiziologia clinică, Ed. Did. şi Ped., Buc., 1975.
BERCEA O. — Aspecte farmacologice ale chimioterapiei tuberculozei. Ftiziologia clinică. Edit. Did. Ped. Buc., 1972.
BLUMENTHAL M. — Probleme în tbc cutanate. *Rev. şt. med.*, 1949, 1, 39.
BOLOGA E. I. şi al. — Tuberculide ulceroase şi papulonecrotice cu localizare pe gland şi membrele inferioare. *Dermatovenerologia*, 1968, 13, 2, 151.
BOULLÉ S., CIVATTE I. — Vaste lupus tuberculeux après vaccination au BCG. *Presse méd.*, 1959, 67, 5, 606.
BUNGETIANU GH., PETRE ANTOANETA — Tuberculoza de inoculare accidentală musculo-cutanată Pract. l. antitbc., 1979, 140.
COLŢOIU AL., MATEESCU DESPINA, POPESCU SANDA — Dermatovenerologia Ed. Did. şi Ped, Buc., 1983.
COMAN GABRIELA — Studiul sensibilităţii la tuberculostatice ale unor tulpini de micobacterii izolate din leziuni de tuberculoză cutanată. *Dermatovenerologia*, 1974, 19, 1, 1.
COMAN GABRIELA, PETRESCU ZENAIDA — Lupus tuberculos cauzat de Mycobacterium Kansasii. *Dermatovenerologia*, 1973, 18, 2, 115—120.
CONSTANTINESCU O., NICOLAU R., ALBU A. — Consideraţii clinico-statistice pe marginea a 150 de cazuri de tuberculoză cutanată. *Dermatovenerologia*, 1967, 12, 1, 35.
CONU A., COLŢOIU AL., NICOLESCU FL. — Atlas de Dermatovenerologie Ed. Med. Buc., 1980.
CONU A., DIACONU J. — Date clinice, statistice în legătură cu patogenia şi terapeutica tuberculozei cutanate. *Ftiziologia*, III + IV, 1967.
CONU A. — Aspects actuels concernant les tuberculoses cutanées. *Arch. de l'Un. méd. Balk.*, 1969, VII, 1, 88.
DÉGOS R. — Dermatologie. Ed. Flammarion — Médecine — Science, Paris, 1979.
DUCA E., DUCA M., FURTUNESCU G. — Microbiologie medicală. Ed. Did. şi Ped., Bucureşti, 1979.
EHRING F., HEITE G. — 30-Jahre Hauttuberkulose. Fürsorge in Westfalen. *Tuberkuloseartz*, 1960, 8, 487.
EHRING F. — Die Tuberkulose der Haut: Aktivität, Behandlungsbedürftigkeit, Arbeitsfähigkeit. *Prax. Pneumol.*, 1967, 21, 6, 342.
FABRY H. — Die Tuberkulose der Haut — derzeitiger Stand des Problems au praktischer Sicht. *Prax. Pneumol.*, 1967, 21, 1, 35.
FITZPATRICK T. B. and coworkers — Dermatology in General Medicine. Mc Graw Hil Book Company, 1979.
GHEORGHIU GH., BANDEL DIANA — Tuberculoză verucoasă. *Dermatovenerologia*, 1974, 19, 3, 267.
GIANOTTI F. — La tuberculose cutanea nell'infanzia. Lotta c.tbc., 1983, 80, 2/3, 619
JUNG H. D. — Aktuelle Probleme der Hauttuberkulose. *Derm. Monatschrift* (182), 168, 3, 147—162.
JUNG H. D. — Zur derzeitigen Diagnostik, Therapie, Metaphylaxe und Prophylaxe der Hauttuberkulose und peripheren Lymphknotentuberkulose. *Mschr. Lungenkrenk. Tbk.-Bekpf.*, 1973, 16, 7/9, 184.
LANGER J., LANGEROVA M. — Microbiology of skin tuberculosis. Rozhledy v.tbk, 1966, *26*, 3, 1974.
LONGHIN S. — Patologia generală a tbc cutanate. *Rev. de ftiziol.*, 1953, 11.

Scanned with OKEN Scanner

LONGIHN S., ANTONESCU ST. — Tuberculozele cutanate. Tuberculoza. Sub redacția Nasta M. și Brill A., Editura Medicală. 1958.
MIHĂILESCU P., BĂRBULESCU R., RĂDULESCU C., CEAPA MITTA, JALBĂ IORDANA — Analiza unei epidemii de complexe primare tuberculoase musculocutanate de inoculare accidentală. *Pract. l. antitbc.*, 1981, 93.
POMPE K. — Skin tuberculosis as an occupational disease. Rozhledy v tbk., 27, 8, 546, 1967
ROOK A., WILKINSON D. S., EBLING F. J. Gy — Textbook of Dermatology, 1973.
RYTELL M. W. and coworkers — Primary cutaneous inoculation tuberculosis. Report of two cases. *Amer. Rev. resp. Dis.*, 1970, 102, 2, 264.
SAHELEJAMI H., MASSARO D. — Tuberculosis ulcer of the skin. *Brit. med. J.*, 1972, V. 3, 5822, 331—332.
VULCAN P., ALGEORGE G., VULCAN VASILICA — Confruntări clinico-bacteriologice în tuberculozele cutanate. Consf. tbc extraresp., Buc., 4—5 noiembrie 1977, 172. Cota 3572.
ZELIGMAN M. A. — Cutaneous tuberculosis in Crimeea in 1951—1983. *Probl. tbk*, 1984, 9, 14.

1.7. INFECȚII CUTANATE CU MICOBACTERII ATIPICE

Dr. Gh. BUCUR

În afară de infecțiile „clasice" cu micobacterii, așa zise tipice (Mycobacterium tuberculosis, Mycobacterium bovis, Mycobacterium avium, Mycobacterium leprae), în ultimele decenii, au fost descrise la nivelul pielii și alte infecții, determinate de micobacterii atipice, adică de germeni cu morfologie asemănătoare cu cea bacilului Koch, dar cu caractere patogene, bacteriologice și imunologice total diferite.

Micobacteriile atipice, neclasate sau anonime, au fost studiate în ultima vreme din ce în ce mai bine, ajungîndu-se la concluzia că ele pot fi deosebite de cele tipice prin următoarele aspecte:

— Prin coloratia Ziehl-Nielsen bacilii apar mai lungi decît b. Koch și se așează în lanțuri, fiind dispuși cap la cap.

— Pe mediul Löwenstein-Jensen (dar și pe mediul de gălbenuș de ou) cresc ușor, dar numai la temperatura de 23—30° (nu la 37° ca b. Koch), primele colonii apărînd după 2—3 zile și maturizîndu-se în 2—3 săptămîni.

— Germenii dezvoltați sînt aerobi, catalazo-pozitivi și rezistenți la majoritatea tuberculostaticelor uzuale.

— Inocularea coloniilor sau a trituratului din leziuni este negativă la cobai dar se face cu succes la iepure, șoarece și broască.

— Coloniile au caracterul specific de a produce un pigment galben-portocaliu după expunerea la lumină. În funcție de modul în care se dezvoltă această pigmentație *micobacteriile atipice au fost împărțite* de Runyon în 4 grupe:

Grupa I — ce produce pigment galben-portoclaiu, din care fac parte: Myc. marinum (balnei), Myc. ulcerans, Myc. kansasii.

Grupa II — care produce pigment galben atît la lumină cît și la întuneric: Myc. scrofulaceum.

Grupa III — care nu produce nici un fel de pigment: Myc. intercellulare

Grupa IV — cu dezvoltarea rapidă a coloniilor (în 3—5 zile, în loc de 2—3 săptămîni): Myc. tortuisum, Myc. abcessus.

Micobacteriile atipice se întîlnesc în apa de piscină, în apa mărilor calde, în apa acvariilor cu pești exotici. S-au adus dovezi certe că s-ar dezvolta pe

Scanned with OKEN Scanner

unii pești exotici, pe unele crustacee (languste, creveți); prezența lor la animalele domestice, și pe unele plante fiind îndoielnică. Din acest mediu ele pot fi inoculate și la om, mai ales în urma formării unei leziuni cutanate. Nu s-a semnalat însă transmisia de la omul bolnav la cel sănătos.

Infecții cutanate cu Mycobacterium marinum. Mycobacterium marinum (myc. balnei) face parte din grupa I a micobacteriilor atipice și produce, prin inoculare la om, afecțiunea cunoscută sub numele de *granulom de piscină* sau *granulom de acvariu.* Această afecține a fost descrisă inițial de Hallestrőm în 1949, care a considerat că este vorba de o inoculare a tuberculozei prin intermediul apei din piscină. În 1951 Linell și Norden reușesc să dovedească faptul că granulomul de piscină este produs de o micobacterie ce prezintă o serie de caractere microbiologice și patogene total diferite de cele ale B. Koch. Este o boală rar întîlnită, ce apare mai ales sub formă de cazuri sporadice, dar cu posibilitatea de a declanșa mici epidemii (Philpott). Pînă în 1970 Klokke adunase 540 cazuri publicate

Boala se întîlnește la următoarele categorii de populație: adolescenți și adulți tineri care fac frecvent baie în piscină cu apa neoclorinată sau în apa mării (mai ales la cei din țările calde); la vînzătorii și crescătorii de pești exotici în acvarii; la muncitorii de la întreținerea piscinelor sau acvariilor cu pești exotici (îmbrăcînd astfel aspectul de boală profesională). Au mai fost descrise cazuri mai rare, unde inocularea s-a făcut prin manipularea de pește obișnuit, în urma unor mici plăgi produse de crevete sau languste, prin rănirea cu material lemnos, la muncitorii care au lucrat la întreținerea porturilor etc.

— Simptomatologie — Agentul patogen se inoculează prin mici plăgi cutanate produse în cursul scăldatului, îngrijirii peștilor exotici sau curățirii piscinei și acvariilor. Sînt de obicei mici excoriații sau înțepături cărora nu li se acordă nici o importanță în faza inițială, dar la nivelul cărora după o perioadă de incubație de 3 săptămîni, apar primele manifestări ale granulomului. Pentru înotători leziunile sînt localizate la coate în 90—93% din cazuri și mult mai rar la genunchi, picioare, mîini sau față. Pentru vînzătorii de pește, îngrijitorii de piscine ca și pentru pescari, leziunile au localizare, în majoritatea cazurilor, la mîini sau antebrațe.

Prima manifestare a bolii este apariția unei papule infiltrative și persistente situată pe locul unei plăgi. Leziunea se extinde lent și în decurs de cîteva săptămîni ia aspectul definitiv. În faza de stare boala îmbracă mai multe tipuri clinice:

— Forma nodulară este cel mai des întîlnită, cunoscută și sub numele de „tipul Herlitz-Norden-Linell". Debutează sub aspectul unei plăci roșietice și moi ce se transformă într-un nodul de culoare roșie-violacee, cu suprafața scuamoasă, deseori de aspect verucos. De obicei, nodulul are un diametru de 1—3 cm fără a prezenta caractere clinice specifice. Uneori se întîlnesc 2—3 noduli ce au tendința de a conflua între ei, dar care își păstrează totuși individualitatea.

— Forma verucoasă are aspectul unei plăci infiltrative și inflamatorii, cu suprafața uscată de aspect verucos ce o apropie clinic mult de o tuberculoză verucoasă.

— Forma ulceroasă care debutează sub forma unui nodul obișnuit dar care se ulcerează, fundul ulcerației eliminînd o secreție sero-sanguinolentă abundentă. Sînt și cazuri unde nodulul inițial se mai observă doar la periferia ulcerației, leziunea avînd un aspect crateriform.

Scanned with OKEN Scanner

— Forma sporotrichoidă are un debut nodular obișnuit, dar leziunea are tendințe la extindere ascendentă, pe traiectul vaselor limfatice sub forma unor benzi infiltrative ce se însoțesc de adenopatie regională. Pe cordonul de limfangită se formează deseori, noduli inflamatori ce pot ajunge la abcedare, cu formare de fistule ce au o evoluție trenantă. Nodulii și fistulele au în aceste cazuri o dispoziție liniară, la fel ca în sporotrichoză.

— Forma lupoidă sau tipul Hallerström are localizare de obicei la față (mai ales la nivelul nasului) și mai rar pe torace sau membre. Leziunile au un aspect de papule sau plăci infiltrative, unde la vitropresiune se evidențiază lupoame tipice. Aspectul histologic fiind și el asemănător celui din lupusul tuberculos (cu necroză cazeoasă), diferențierea nu se poate face decît prin examene microbiologice și imunologice.

În general, există o leziune unică, numai excepțional fiind mai multe leziuni, dar și în această situație ele se găsesc cantonate la nivelul unei singure regiuni.

Leziunile au o evoluție cronică, vindecarea spontană producîndu-se în 6 luni pînă la 2 ani, dar au fost și cazuri cu evoluție îndelungată, pînă la 17 ani. La vindecare, în zona respectivă rămîne de obicei o cicatrice. Complicații nu apar decît în mod excepțional fiind citate tenosinovite supurate sau osteite, de cele mai multe ori întîlnite în localizările situate la nivelul mîinilor.

Diagnostic de laborator. Examenul histopatologic arată la nivelul epidermului o hipercantoză cu hiperkeratoză nespecifică. În derm se găsește un infiltrat inflamator, inițial din limfocite, dar care în stadiile tardive capătă o structură granulomatoasă: celule epitelioide și celule gigante înconjurate de un brîu de limfocite. De obicei nu se întîlnește necroză cazeoasă (este prezentă numai în cazul formei lupoide). Prin coloratia Ziehl-Nielsen se evidențiază în țesuturile afectate bacili acido-rezistenți frecvent situați intracelular (la nivelul histiocitelor). În hipoderm se găsește, în majoritatea cazurilor, o reacție inflamatorie nespecifică. Sînt și cazuri unde nu se întîlnește infiltratul cu epitelioide și celule gigante, majoritatea celulelor fiind limfocite, așa cum unele cazuri au o structură tipic tubrculoasă.

Examenul bacteriologic poate izola micobacteriile din leziuni la 70% din cazuri. În cazurile dubioase agentul patogen a fost izolat din apa piscinei sau a acvariului precum și de la peștii exotici pe care bolnavul i-a manipulat.

Testul la tuberculină este, de obicei, pozitiv, îngreunînd precizarea diagnosticului. În aceste cazuri, efectuînd testarea cu extras din Myc. marinum (testul la pseudo-tuberculină), acesta este cu mult mai intens decît cel la tuberculină, ușurînd diagnosticul.

Tratamentul este dificil, dat fiind rezistența micobacteriilor atipice la majoritatea tuberculostaticelor precum și la celelalte antibiotice. Pe de altă parte, trebuie avută în vedere și posibilitatea vindecării spontane a bolii.

În cazul leziunilor mici, nodulare, cu ocazia biopsierii se face și electrocauterizarea leziunii. În cazul formelor dispuse în plăci și placarde, precum și la formele sporotrichoide, se poate încerca un tratament cu antibiotice, în funcție de rezultatul antibiogramei. În ultima vreme au fost comunicate numeroase vindecări după tratamente cu: Etambutol, Rifampicină și Ethionamidă, aplicate după schemele curente utilizate în tuberculozele cutanate. Unii autori au obținut vindecări cu Septrin (sulfametoxazol-trimetroprim) iar alții cu Tetraciclină (2 g/zi în cură de 2—4 luni). Dacă probele de laborator dovedesc rezistența la antibiotice se procedează la curetajul leziunii urmat de electrocauterizare locală.

Scanned with OKEN Scanner

Cu rezultate bune se poate aplica excizia chirurgicală a zonei afectate urmată de aplicarea unei grefe de piele.

Infecții cu Mycobacterium ulcerans (ulcerul tropical sau ulcerul cu micobacterii). În 1948, Mac Callus a descris în Australia, pentru prima oară, ulcerațiile cutanate cu evoluție cronică, produse de micobacterii. După aceea, cazuri asemănătoare au mai fost descrise în Mexic, Uganda, Congo, Malaiezia, Noua Guinee etc.

Myc. ulcerans face parte din grupa I de micobacterii atipice, fiind deosebit de Myc. marinum prin teste imunologice.

Infecțiile cu Myc. ulcerans se întîlnesc numai în țările calde. Nu se cunoaște precis sursa de infecție și mediul de dezvoltare a germenului. S-au emis mai multe ipoteze: că ar fi saprofit în sol, în apa rîurilor și lacurilor, pe unele plante etc., de unde ar fi vehiculat de unele insecte sau reptile etc. Niciuna din ipoteze nu a putut fi verificată. Boala se întîlnește la copii și tineri, fiind interesate, în special, persoanele între 5 și 50 de ani. La copii sînt afectate în mod egal ambele sexe dar la adulți, boala este întîlnită de 2 ori mai frecvent la femei decît la bărbați.

Simptome. Leziunea debutează ca un nodul inflamator subcutanat care se dezvoltă lent și aderă la piele dar nu și la fascia profundă. Este nedureros. Nodulul evoluează către abcedare și se formează o ulcerație ce se extinde progresiv în suprafață și profunzime. Ulcerul are contur policiclic, cu margini decoltate, cu fundul uneori galben, altădată necrotic. Ulcerul se extinde lent, avînd dimensiuni de la 10 la 15 cm și chiar 25 cm diametru. În profunzime interesează și țesutul grăsos, denudează aponevrozele și tendoanele, uneori distrugînd mușchii și chiar oasele. În jurul ulcerului se găsește un halou inflamator, alteori o hiperpigmentație. De obicei există o singură ulcerație și numai rareori se întîlnesc și leziuni satelite.

Are localizare în 90% din cazuri la membre și numai în rare cazuri pe trunchi. Nu interesează însă niciodată plantele și palmele.

Evoluția este cronică de luni și ani de zile. Se poate vindeca spontan după 6—9 luni dar sînt frecvente cazurile cu evoluție îndelungată, ulcerul luînd dimensiuni gigante, cu distrugeri de țesuturi cu retracții vicioase, deformări și infirmități, necesitînd amputații,

Sînt și cazuri în care apar suprainfecții regionale, cu febră, transpirații, formare de plăci erizipeloide și adenopatii inflamatorii regionale.

Diagnostic. Examenul histologic arată, în majoritatea cazurilor, un infiltrat inflamator banal, dar deseori la marginea placardului se observă o reacție granulomatoasă, care împiedică vindecarea. Țesutul grăsos este necrotizat. La baza ulcerației se evidențiază cantități mari de germeni acido-rezistenți.

Examenul bacteriologic pune în evidență micobacteriile atipice iar extractele din Myc. ulcerans dau reacții cutanate intens pozitive.

Tratament. Sensibilitatea Myc. ulcerans la antibiotice este slabă și tratamentul medicamentos nu duce decît rareori la vindecare. În formele incipiente tratamentul de elecție îl constituie excizia urmată de sutură (dacă dimensiunile sînt mici) sau de grefă (cînd are întindere mare).

Alte infecții cutanate cu micobacterii. Myc. kansasii produce la om pneumonii și adenite. În cazuri rare poate determina leziuni de tip sporotrichoid sau leziuni asemănătoare granulomului de piscină.

Scanned with OKEN Scanner

Myc. fortuitum determină abcese reci subcutanate ce apar după injecţii medicamentose. Mai pot apărea plăci infiltrative veziculo-cructoase.

Myc. intercelullare produce infecţii pulmonare dar şi osteomielite, limfadenite şi ulceraţii cutanate, mai ales în stări de imunodepresie.

Myc. abscessus poate determina apariţia de abcese reci subcutanate.

BIBLIOGRAFIE

BAER G. J., BAGER E. and coworkers — Pathogenic Organisms and Infections Diseases., Ed. Ciba-Geigy, 1971.

BARKER P. J. — Mycobacterial skin ulcers. *British Jour. Dermat.*, 1974, 91, 4, 473.

FELDMAN R. A., HERDSFIELD E. — Mycobacterial skin infections. *Annals Int. Med.*, 1974, 80, 445.

SCHULTZ-JOURDAN D., FASSKE E., SCHRODER H. K. —Cronische Infektion durch M.m. aus einem Aquarium. *Zeitschrift für Hautkrankheiten*, 1974, 49, 1, 9.

Scanned with OKEN Scanner

2.
LEPRA

Prof. dr. Al. COLȚOIU

Lepra este o boală infecțioasă cronică al cărei agent etiologic este Mycobacterium leprae, descoperit în 1873 de norvegianul Hansen.

Manifestările clinice, cutanate, nervoase și viscerale sînt datorate diseminării agentului patogen în toate organele, la nivelul sistemului reticulo-endotelial, pentru care fapt lepra este considerată ca o reacție reticulo-endotelială.

Această boală este cunoscută încă din antichitate, cînd era mult mai răspîndită. În Evul Mediu, în Europa exista o ridicată morbiditate prin lepră. Actualmente, în conformitate cu statisticile furnizate O.M.S., de diversele guverne, există în lume circa 12 milioane de leproși, dintre care 4 milioane cu infirmități și aproape 110 000 cazuri noi în fiecare an. Aceste cifre sînt semnificativ mai mici decît cele reale, întrucît nu s-au putut obține date precise de la o serie de țări unde lepra este endemică.

S. G. Browne arată că, pe baza datelor statistice estimative nu se poate spune că în anii din urmă lepra este în regresie, rata endemiei de lepră pe plan mondial fiind quasi stabilă.

Boala este endemică în toate țările tropicale și subtropicale, în sudul Asiei și Extremul Orient (6,5 milioane bolnavi), în Africa (3,5 milioane bolnavi), în America, îndeosebi în America Centrală și Brazilia. În general, lepra este apanajul țărilor sărace, slab dezvoltate, țări în care această boală reprezintă un adevărat flagel social și un mare handicap fizic, prin mutilările grave și prin incapacitatea de muncă pe care le produce. Se constată o dispariție gradată a leprei în anumite țări mediteraneene și o scădere marcată a morbidității sale în țările Americii Centrale și a zonei Caraibilor.

În Europa, lepra este practic pe cale de dispariție, existînd totuși un număr de cazuri foarte limitat în unele țări. În Norvegia, unde fusese o serioasă endemie de lepră la mijlocul secolului al XIX-lea, nu mai sînt decît 3 cazuri. În unele orașe mari, cu numeroși imigranți din țările endemice, se întîlnesc cifre mai ridicate de morbiditate (ex. Londra are 1000 de cazuri de lepră).

În țara noastră, înainte și imediat după 23 august 1944 existau cîteva regiuni contaminate de lepră, fapt care a stimulat efectuarea unor valoroase lucrări și cercetări pe această temă, din partea unor savanți români de renume

Scanned with OKEN Scanner

mondial. Astfel, V. Babeș, în 1901, a scris prima monografie despre această boală, iar mai tîrziu Șt. Gh. Nicolau și colab. au intreprins crecetări minuțioase privind epidemiologia și tratamentul acestei grave afecțiuni contagioase.

În prezent, grație măsurilor eficiente de depistare precoce, de izolare și tratament, nu se mai semnalează decît recidive rarisime la mari intervale de ani.

Gravitatea și raritatea bolii, dificultățile pe care le ridică această afecțiune în precizarea unui diagnostic precoce, relațiile numeroase cu țările lumii a III-a, mobilitatea și circulația intensă, schimburile umane cu aceste țări, unde lepra este endemică, impun cu necesitate o mai detaliată cunoaștere a problemelor pe care le ridică această boală, pe planul diagnosticului său precoce, al efectuării unui tratament curativ eficace, ca și al măsurilor reale de profilaxie.

2.1. BACTERIOLOGIA BACILULUI HANSEN

Morfologia și colorabilitate. Bacilii Hansen sînt asemănători b. Koch, fiind, ca și aceștia, acido-alcoolo-rezistenți, dar mai scurți și mai groși decît agentul etiologic al tuberculozei. În frotiurile din produsele patologice, M. leprae apare atît extra- cît și intracelular. În lepra lepromatoasă se evidențiază frecvent bacili intracelulari, sub formă de „globi", grămezi compacte sau snopi de bacili paraleli (datorită înmulțirii masive intracelulare a germenilor), care se colorează în roșu intens după metoda Ziehl-Nielsen. În cazuri de suspiciune de lepră și la contacți, diagnosticul precoce se poate face prin evidențierea b. Hansen pe frotiuri din mucusul nazo-faringean sau prin biopsie de la acest nivel. Prin aceste metode, b. Hansen poate fi găsit înainte de apariția leziunilor clinice cutanate.

Desigur, bacilii Hansen se pun în evidență în număr mic în noduli, în leziunile ulcerate, în număr mai redus în granuloamele nervoase, mai rar în spută, sînge, fecale, urină, lichid spermatic etc.

Diagnosticul bacteriologic este ușor în lepra lepromatoasă și mai dificil în cea tuberculoidă. Spre deosebire de tuberculoză, patognomonic pentru confirmarea diagnosticului de lepră este prezența „globilor" și rezultatele negative ale însămînțărilor pe mediul Löwenstein și ale inoculării pe cobai.

Sub acțiunea medicației antileproase, bacilii Hansen își pot pierde acido-alcoolo-rezistența și pot deveni cromofobi, constituind cauza recidivelor bolii, în absența unui tratament suficient de prelungit.

Pentru a înlătura erori de diagnostic bacteriologic, în astfel de eventualități se utilizează coloratia cu carbol-fuxină și diferențierea cu acid acetic sau colorarea cu acid periodic și pararozanilină.

Cu ajutorul microscopiei electronice, Okada și colab. au evidențiat b. Hansen în celulele epidermice ale pielii acestor bolnavi.

Cultivare. Bacilul Hansen este o bacterie strict parazită a omului. Prin suprimarea reactivității imunologice (timectomie sau iradiere) la șoareci și hamsteri se poate obține o infecție leproasă specific hanseniană (modelul Shepard). Astfel, la șoarecii, imunodepresați, după inocularea țesutului lepros în pernița labei plantare, sau a injectării i.v. a unui produs patologic bogat în bacili Hansen ca și prin inhalare de aerosoli cu M. leprae, se reali-

Scanned with OKEN Scanner

zează o infecție leproasă. Examenul histopatologic a pus în evidență numeroși bacili intracelulari, în celule asemănătoare cu celulele Virchow din lepra umană.

Dacă animalelor imunodepresate li se injectează limfocite cu rol de apărare, leziunile cutanate iau aspectul formei tuberculoide.

Cantitatea de bacili Hansen obținută în urma infecției șoarecilor este însă foarte mică față de nevoile cercetării cu aplicații practice.

În 1971 și 1972, Kircheimer și colab. a găsit un alt model pe animal pentru realizarea infecției experimentale hanseniene, mult mai receptiv la acest bacil. Este vorba de rozătorul dungat numit tatuul, care trăiește în America de Sud și Centrală. În infecțiile experimentale pe acest rozător, asemănătoare leprei lepromatoase la om, se realizează o multiplicare mai rapidă a bacililor Hansen, obținîndu-se o cultură in vivo de b. Hansen ce prezintă cantități mari de germeni, aproximativ cîteva bilioane de bacili ai leprei pe gram de țesut, necesari pentru prepararea de lepromină, pentru producerea unui vaccin specific, pentru selectarea noilor medicamente antileproase și determinarea tulpinilor rezistente la DDS.

Pînă nu demult, b. Hansen nu a putut fi cultivat pe medii artificiale și nici pe culturi de celule. Actualmente, M. leprae s-a reușit a se cultiva pe un mediu complex care necesită, în primul rînd, acid hialuronic (Olaf Skinis) cu dezvoltarea unor culturi pure și ieftine. S-a reușit, de asemeni, cultivarea b. Hansen pe un mediu de cultură ce conține tiroxină (Biwas, 1978).

Habitat și surse de contagiune. Bacilul Hansen parazitează în exclusivitate omul infectat, fiind facultativ o bacterie intracelulară. Sursa de contagiune este reprezentată de bolnavul cu leziuni deschise de lepră, principalul produs de difuzare a bolii fiind secrețiile nazale în care se găsesc cantități impresionante de bacili.

Împrăștierea aeriană prin picături infectante a bacililor deține un rol de prim plan în contaminare. Bacilii din secrețiile nazale pot fi rapid și în număr foarte mare răspîndiți prin strănut, tuse, vorbire, ei putînd rămîne viabili cîteva zile în mediul ambiant, ca și cei eliminați direct prin mucusul nazal. Surse de contagiune sînt și secrețiile din leziunile cutanate ulcerate, bacilii eliminați prin salivă, materii fecale, urină. Este important de atenționat asupra infecțiozității lor înalte și a patogenității mai scăzute. Infecțiile subclinice sînt mult mai frecvente decît se crede, judecînd după noile teste imunologice.

Prin diversele modalități, germenii sînt împrăștiați în mediul ambiant al bolnavului. Se vor găsi constant în praful de cameră, pe lenjerie și îmbrăcăminte, pe obiecte variate. Prin contact direct sau indirect, boala se transmite mai departe de la om la om, lepra fiind o boală infecțioasă. Contagiozitatea bolii este însă condiționată de o serie de factori. Astfel, contaminarea este strîns legată de un contact direct și îndelungat între cei ce răspîndesc bacili, pe de o parte și persoanele susceptibile a fi infectate, pe de altă parte. Ea este favorizată de aglomerările în locurile cu deficiențe ale condițiilor de igienă. Acest fapt este în măsură să arate de ce într-o comună lepra rămîne strict localizată zeci de ani la o singură familie. Chiar în aceste condiții, boala apare numai la un număr dintre cei care coabitează. Riscul cel mai mare al contractării bolii îl prezintă copiii sub 5 ani. Un fapt paradoxal este acela că soții se contaminează între ei foarte rar (1—5% din cazuri).

Scanned with OKEN Scanner

Factorii economici și condițiile generale de viață, climatul cald, prezintă iarăși o importanță în contaminare, leproșii aparținînd categoriilor celor mai sărace, cu condiții proaste de igienă și alimentație.

Contactul intim și îndelungat implică la cei ce se îmbolnăvesc microinfecții continue care, în loc să imunizeze organismul, din contră îl sensibilizează ducînd în final la înfrîngerea rezistenței față de infecții și la dezvoltarea bolii. Importanța acestor factori favorizanți mai sus amintiți în răspîndirea bolii, reiese, așa cum arată Browne, și din aceea că, în absența unui tratament micobactericid s-a reușit stăpînirea unei endemii leproase serioase, în Norvegia, la mijlocul secolului XIX, prin simpla spitalizare a suferinzilor și ameliorarea nivelului de igienă a populației; prin aceleași mijloace s-a obținut în Japonia scăderea numărului de leproși de la 30 000 la 9 500. În ce privește gravitatea formelor de lepră, se constată diferențe rasiale în repartiția lor, strîns legate de nivelul capacității lor imunologice. În general, la popoarele cu piele deschisă, la caucazieni, prevalează formele lepromatoase (multibacilare) care reprezintă 90% din cazurile de lepră, în timp ce la cei cu piele închisă predomină formele tuberculoide (paucibacilare); în Zair 80% din cazurile de lepră sînt forme tuberculoide. În zonele endemice, contacții din casă sau din spitale ai bolnavilor de lepră se imunizează împotriva acestei infecții. Marea majoritate a celor ce s-au contaminat vor face infecții inaparente, dată fiind imunitatea celulară eficientă, cu IDR la lepromină pozitivă.

Porți de intrare. Mucoasa nazo-faringeană constituie poarta de intrare obișnuită, căci aici apar primele leziuni ulcerative, în care bacilul Hansen poate fi pus în evidență cel mai precoce, în frotiu.

Bacilii din inoculul contaminat sînt fagocitați de polimorfonucleare și macrofage, în care se înmulțesc în număr mare, dînd aspectele caracteristice de celule umplute cu bacili sub formă de „globi", celule care disemineză infecția în organism. Contaminarea este posibilă și pe cale cutanată, digestivă pulmonară. Bacilul Hansen nu pătrunde însă prin pielea intactă, ci prin soluțiile de continuitate ce le poate prezenta. Este posibilă și o transmitere a bolii prin înțepături de insecte capabile, să vehiculeze infecția, mai ales în țările calde.

Incubația este foarte lungă, în medie 3—5 ani, putînd atinge și 10—15 ani, ceea ce demonstrează o virulență redusă a bacteriei.

Perioada prodromală se manifestă printr-o serie de simptome necaracteristice pentru această afecțiune: curbatură, artralgii, nevralgii diferite și apoi prin accese de febră intermitentă, ce simulează paludismul, sau o boală reumatismală. În timp se instalează o coriză tenace și epistaxuri repetate.

Simptomele în chestiune rămîn mult timp fără o cauză precizată putînd persista ani de zile, după care leziunile încep să se sistematizeze, realizînd una din formele de lepră ce le vom descrie mai jos.

2.2. REACTIVITATEA IMUNOLOGICĂ ÎN CURSUL LEPREI

Potrivit clasificării lui Ridley și Joppling, există 2 forme mai stabile de boală: lepră tuberculoidă (L.T.) și lepra lepromatoasă (L.L.) multibacilară. Referindu-ne la aceste 2 forme imunologice stabile, zise și polare, vom căuta să definim succint mecanismul imunologic al constituirii și instalării lor.

Scanned with OKEN Scanner

Lepra tuberculoidă evoluează la indivizi infectați, dar cu o bună reactivitate imunocelulară și creșterea exagerată a hipersensibilității tisulare, în timp ce lepra lepromatoasă se dezvoltă la indivizi cu un mare deficit al funcției limfocitelor timodependente, și de unde incapacitatea acestor bolnavi de a se apăra corespunzător și de a elimina bacilii Hansen, deși prezintă o exacerbare a hipersensibilității umorale, cu largă constelație de anticorpi și autoanticorpi determinați de infecția hanseniană.

Între cele două forme de lepră există, pe plan histologic și bacteriologic, un raport invers proporțional între gradul infiltrației limfocitare și bogăția în bacili a leziunilor respective. Astfel, în lepra lepromatoasă multibacilară și foarte contagioasă, infiltrația limfocitară lipsește sau este minimă.

Deficiențele reactivității timodependente sînt cele care duc la apariția leprei lepromatoase, deși acești pacienți își păstrează cel mai adesea capacitatea de sinteză a imunoglobulinelor, titrul anticorpilor circulanți anti- B.H. fiind foarte ridicat, dar fără eficiență în apărare.

Ruben David Azulay arată că ideea clasică a unui contact intim și prelungit pentru transmiterea bolii este criticată și posibilitatea unui parametru genetic merită atenție.

Limfocitele și histiocitele sînt, în principal, cele două tipuri de celule reactive în patogeneza hanseniazei.

J. Convit, din Venezuela, relevă că marea majoritate a populației în zonele endemice pentru lepră este pe deplin capabilă să reziste infecției cu M. leprae. Numai o mică parte, poate dezvolta o infecție clinică într-una din formele descrise.

Forma polară lepromatoasă a hanseniazei ar reprezenta consecința unui defect imunologic specific, care persistă pe parcursul vieții pacientului. O serie de dovezi însemnate sugerează că atît macrofagele cît și limfocitele T prezintă răspunsuri deficitare în L.L. polară. Defectul macrofagelor se manifestă în lipsa unei prezentări adecvate a antigenelor specifice în fața celulelor T. Defectul limfocitelor se caracterizează prin deprimarea transformării acestor celule și absența producției de limfokine în prezența antigenelor specifice. Defectul imunologic în formele cu rezistență scăzută pare a fi foarte specific pentru b. Hansen, întrucît acești pacienți prezintă o rezistență variată față de diverse alte boli infecto-contagioase etc.

Apariția diverselor forme de lepră depinde de reactivitatea imunologică a indivizilor în parte ereditară, în parte dobîndită. La negri, de exemplu, care se apără mai bine împotriva invaziei specifice cu b.H., sînt predominente formele tuberculoide de lepră. În zonele endemice, contacții bolnavilor de lepră se imunizează împotriva acestei infecții. Intradermoreacțiile la lepromină, pozitive în procent de 80% la acești indivizi, demonstrează că aceștia s-au imunizat activ. Numai un număr mic de cazuri vor face o infecție clinică. Lepra tuberculoidă este o hipersensibilizare mediată celular, cu reactivitate celulară exagerată, care se manifestă pe plan clinic la un număr foarte mic din persoanele care se contaminează.

Marea majoritate a celor ce s-au contaminat vor face infecții inaparente, dată fiind imunitatea celulară eficientă. Reactivitatea imunocelulară satisfăcătoare determină localizarea agenților infecțioși și evoluția relativ benignă a leprei tuberculoide.

Intradermoreacția la lepromină (reacția Mitsuda) este un test destinat să aprecieze rezistența organismului față de infecții cu bacili Hansen. Ea are

Scanned with OKEN Scanner

o valoare prognostică, fiind un indice al stării de premuniție relativă și de rezistență antileproasă. Acest test este negativ la nou-născut, în general, și la persoane din regiuni indemne de lepră. Testul se efectuează, în anii din urmă, cu lepromină, ce are la bază un extract sterilizat de bacili Hansen recoltați din țesuturile rozătorului tatuu, animal mai receptiv la infecția experimentală hanseniană.

Reacția pozitivă se traduce prin apariția, în a 15—25-a zi de la efectuarea testului i.d.r., a unei indurații locale nodulare, ce persistă mai multe săptămîni. Examenul histologic relevă o structură tuberculoidă a nodulului respectiv. Reacția este pozitivă în lepra tuberculoidă, exteriorizînd prin aceasta o imunitate celulară activă, o rezistență satisfăcătoare a organismului față de infecția specifică. În lepra lepromatoasă, cu un mare defect al activității imunocelulare timo-dependente, cauză a evoluției grave a acestei forme de lepră, reacția Mitsuda este negativă. La acești bolnavi, zonele paracorticale ale ganglionilor sînt lipsite de limfocite, care sînt înlocuite cu celule spumoase, ce conțin numeroși bacili Hansen.

Reacția Fernandez este o reacție precoce ce apare în a 2-a, a 4-a zi după i.d.r. la lepromină, eritematoasă și ușor infiltrată, aceasta relevă sensibilizarea față de antigenul lepros.

Infecția hanseniană are pe plan imunologic și un important răsunet umoral.

Anticorpii serici, fără a avea vreun rol în protecția față de această infecție, pot constitui suportul imunologic al serodiagnosticului prin imunofluorescență indirectă al acestei maladii, util îndeosebi pentru diagnosticul precoce al bolii, în detectarea infecțiilor subclinice, în formele indeterminate cu leziuni incipiente la copii, ca și în prognosticul leprei.

Nu vom discuta aici tabloul imunobiologic umoral particular, întîlnit în formele grave de lepră și caracterizat printr-o largă constelație calitativă și cantitativă de autoanticorpi, care stau, după expresia lui Azulay, la baza așa-zisei hanseniaze autoagresive.

Noi ne vom referi cu precădere la utilitatea unui test de serodiagnostic, de mare sensibilitate în lepra lepromatoasă, ca și în celelalte tipuri de lepră și în for mele subclinice și desigur specific 100%, prin aceea că niciun individ din țările în care nu există lepră, nu are testul pozitiv.

Cu ajutorul testelor cutanate la lepromină nu este posibil a se depista persoanele cu infecții subclinice, care nu dezvoltă o imunitate mediată celular și tocmai aceștia sînt candidații la formele cele mai serioase de boală.

În condițiile limitării valorii acestor teste cutanate, rămîn valabie testele imunoserologice și, în primul rînd, testul FTA-Abs al lui Abe Masahide.

Cantitățile mari de M. leprae, obținute în urma provocării bolii experimentale la Tatuu, au facilitat intreprinderea de studii fundamentale bacteriologice, imunologice și epidemiologice. Astfel, s-a putut studia structura sa antigenică, alcătuită din 20 de antigene diferite. Există dovezi că M. leprae are un determinant antigenic specific, care nu este găsit la alte specii de mycobacterii. Totuși este încă dificil de purificat antigenul specific într-o cantitate mare și nimeni nu a realizat un test serologic practic valabil, folosind acest antigen. Marele grad de specificitate necesar pentru serodiagnosticul leprei ar trebui făcut, de aceea, prin absorbția prealabilă a anticorpilor ce reacționează încrucișat în ser cu micobacterii obișnuite în regiunea geografică

Scanned with OKEN Scanner

dată (folosind respectiv BCG și M. bovis), procedeu ce a adus mari avantaje în diagnosticul sifilisului cu Treponema; FLA-Abs s-a dovedit pozitiv în 93,3% din contacții celor cu forme multibacilare de boală și doar la 37,93% a celor cu forme paucibacilare.

La contacții care sînt deja infectați, identificați prin testul FLA-Abs și incapabil să dezvolte imunitate mediată celular (Mitsuda negativă) trebuie instituită fie chimioprofilaxia, fie o imunoprofilaxie eficientă deoarece ei pot dezvolta forme serioase de boală și constitui un izvor de infecție în comunitate, menținînd astfel endemicitatea leprei.

2.3. CLASIFICAREA FORMELOR CLINICE DE LEPRĂ

Lepra îmbracă forme clinice variate. Cele mai cunoscute sînt formele deja amintite, mai stabile, zise și polare: lepra tuberculoidă (L.T.) și lepra lepromatoasă (L.L.).

Între aceste două prototipuri se încadrează formele intermediare, mai instabile și anume: lepra indeterminată (L.I.) și lepra dismorfică sau Border-Line (L.B.).

Clasificarea și încadrarea manifestărilor clinice ale leprei într-o formă sau alta se bazează pe următoarele criterii: simptomatologie clinică, aspecte histopatologice, bacteriologice (index bacteriologic = numărul de bacili Hansen pe cîmpul microscopic, prezența intracelulară a b.H.); imunologice (i.d.r. la lepromină) și evoluția bolii.

Stabilirea cu exactitate a formei clinice de lepră permite o mai bună, studiere a bolii, adoptarea unor măsuri generale de tratament și prevenire, o apreciere a duratei tratamentului și a complicațiilor ce pot apare și prevenirea lor.

Pe de altă parte, înțelegerea conceptului polar al bolii ne face să devenim conștienți de varietatea manifestărilor sale și de necesitatea unui diagnostic corect.

Lepra tuberculoidă se asociază cu leziuni nervoase severe; lepra lepromatoasă se caracterizează prin cronicitatea sa și complicațiile tardive.

Formele extreme ale bolii au tendința la stabilitate imunologică și își schimbă mai greu poziția în spectrul reacțional.

Forma Border-Line este instabilă și poate varia într-un sens sau altul. Modificarea reactivității imunocelulare este adesea însoțită de o reacție de tip I, care poate surveni spontan sau poate fi determinată de tratament și se poate însoți de leziuni nervoase grave.

Diferitele forme de lepră pot evolua fără sau cu tratament spre o altă formă clinică. Astfel, forma indeterminată poate rămîne ca atare sau poate evolua spre forma de lepră T sau forma de lepră L, iar forma L.T. poate evolua spre forma Border-Line și apoi spre forma lepromatoasă, în timp ce forma L.L. sub tratament poate trece spre forma Border-Line.

Încă din perioada de invazie, indiferent de forma pe care o va îmbrăca ulterior, lepra confirmată este precedată la nivel cutanat, de macule anestezice, denumite lepride, ce apar insidios pe față, pe membre, pe abdomen, de culoare roz sau roșie, rotunde, circinate, policiclice sau serpiginoase, cu tendință la pigmentație periferică și hipopigmentare centrală. Sînt fugace sau persistente și se întîlnesc mai ales în L.T.

Scanned with OKEN Scanner

2.4. LEPRA TUBERCULOIDĂ

Are un prognostic mai bun, o rezistenţă satisfăcătoare faţă de invazia b.H., caracterizată fiind printr-un tropism cutanat şi nervos, predominente în această formă clinică fiind însă fenomenele nervoase.

În lepra tuberculoidă minoră, erupţia cutanată se caracterizează prin lepride eritematoase sau pigmentare, inelare sau policiclice, dispuse asimetric.

În forma tuberculoidă majoră, leziunile sînt reprezentate fie de noduli emisferici izolaţi, fie de plăci sau placarde proeminente sau infiltrate, roşietic-violacee, cu periferia micropapuloasă sau nodulară şi evoluţia excentrică, fig. 2.1.

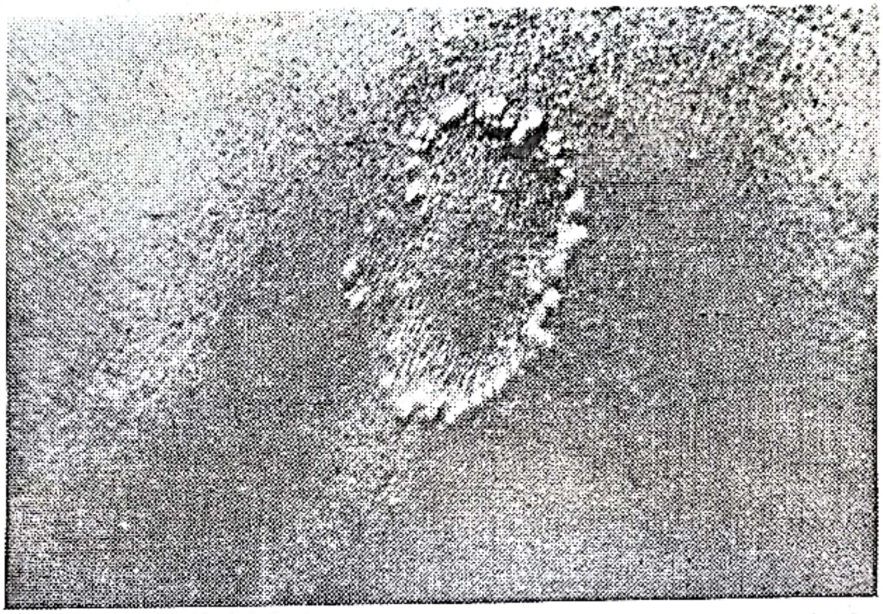


Fig. 2.1. — Lepră tuberculoidă. Leziune solitară de aspect inelar, constituită din papule cu contur net la periferie şi pe cale de vindecare în centru.

Manifestările nervoase sînt precoce, constante şi importante. Sînt prinşi sciaticul popliteu extern, cubitalul şi nervii plexului cervical, îndeosebi anumite ramuri ale trigemenului. Atingerile nervoase se traduc prin hipertrofia acestor trunchiuri nervoase şi printr-o disociaţie termo-analgezică la nivelul zonelor respective (cu pierderea sensibilităţii termice la cald şi frig, a sensibilităţii dureroase şi conservarea celei tactile). Se mai asociază atrofii musculare (ghiară cubitala), tulburări trofice (mol perforant plantar), mutilări.

Histopatologie. Leziunile cutanate şi nervoase în lepra tuberculoidă realizează aspectul unor granuloame tuberculoide constituite din celule limfoide cîteva epitelioide şi uneori celule gigante Important de reţinut este faptul că infiltratele se dispun în jurul glandelor sudoripare şi al nervilor. Celulele spumoase Virchow sînt absente. b.H. sînt foarte rari sau absenţi din leziuni şi mucusul nazal.

Imunologie. Reacţia Mitsuda este intens pozitivă în lepra tuberculoidă, ceea ce arată o rezistenţă satisfăcătoare faţă de infecţie şi o hipersensibilitate tardivă ridicată. Este prezentă în 98% din cazuri şi o hipersensibilitate la D.N.C.B.

Scanned with OKEN Scanner

Anticorpii circulanți anti-B.H., prin metoda imunofluorescenței cu bacili de lepră umană, au un titru scăzut.

Prognosticul leprei tuberculoide este mai favorabil, această formă clinică avînd, în același timp, un potențial mai scăzut de contagiune.

2.5. LEPRA LEPROMATOASĂ (L.L.)

Este forma cea mai contagioasă și mai gravă. Poate surveni brusc sau secundară unei forme nedeterminate, intermediare, mai rar formei tuberculoide.

Pe plan clinic se manifestă prin lepride plane sau papuloase și infiltrate, prin noduli sau placarde difuze. Aspectrul strict maculos, de pete neinfiltrate, este mai rar întîlnit în această formă clinică.

Unii autori au descris și o rozeolă lepromatoasă, formată din pete și plăci eritematoase neregulate predominente pe torace. Tulburările anestezice sînt adesea absente, dar b.H. pot fi găsiți abundent în leziuni.

Leproamele sînt leziunile caracteristice acestei forme clinice, fiind reprezentate de noduli reliefați mai mult sau mai puțin voluminoși, roșietic-arămii, bruni, nedureroși, de consistență fermă, dermici sau hipodermici. Pot fi izolați sau confluează în placarde neregulate, infiltrative, mai puțin bine limitate, leziunile fiind de obicei simetrice. Sediul de elecție îl reprezintă fața și urechile, realizînd astfel, aspectul de facies leonin (fig. 2.2). Leproamele interesează fruntea, sprîncenele și spațiile intersprîncenoase ce sînt profund brăzdate de șanțuri, apoi nasul și buzele care devin mărite de volum, urechile, marginea liberă a pavilioanelor acestora, care ia aspectul „atîrnînd" al urechii (fig. 2.3). Se observă o alopecie a sprîncenelor și a bărbii (fig. 2.4,

Fig. 2.2. — Lepră lepromatoasă a feții.

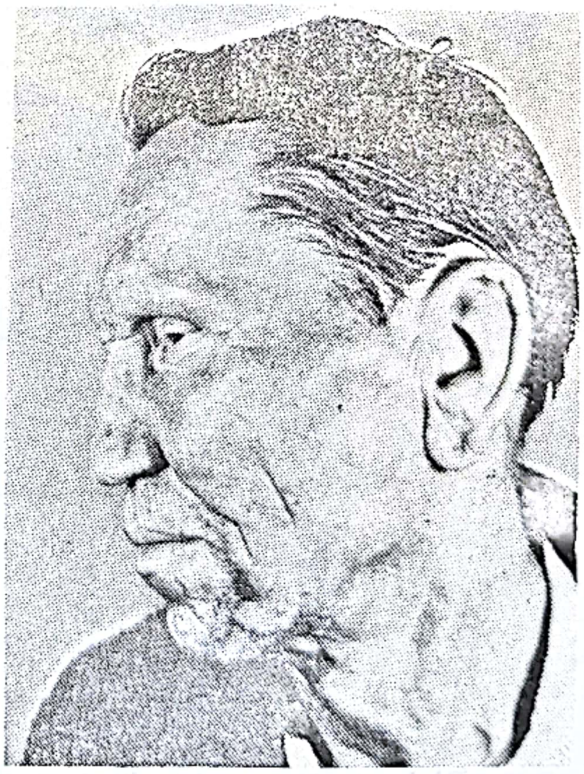


Fig. 2.3. — Lepră lepromatoasă cu alopecie a sprîncenelor și a bărbii.

Scanned with OKEN Scanner

Anticorpii circulanți anti-B.H., prin metoda imunofluorescenței cu bacili de lepră umană, au un titru scăzut.

Prognosticul leprei tuberculoide este mai favorabil, această formă clinică avînd, în același timp, un potențial mai scăzut de contagiune.

2.5. LEPRA LEPROMATOASĂ (L.L.)

Este forma cea mai contagioasă și mai gravă. Poate surveni brusc sau secundară unei forme nedeterminate, intermediare, mai rar formei tuberculoide.

Pe plan clinic se manifestă prin lepride plane sau papuloase și infiltrate, prin noduli sau placarde difuze. Aspectrul strict maculos, de pete neinfiltrate, este mai rar întîlnit în această formă clinică.

Unii autori au descris și o rozeolă lepromatoasă, formată din pete și plăci eritematoase neregulate predominente pe torace. Tulburările anestezice sînt adesea absente, dar b.H. pot fi găsiți abundent în leziuni.

Leproamele sînt leziunile caracteristice acestei forme clinice, fiind reprezentate de noduli reliefați mai mult sau mai puțin voluminoși, roșietic-arămii, bruni, nedureroși, de consistență fermă, dermici sau hipodermici. Pot fi izolați sau confluează în placarde neregulate, infiltrative, mai puțin bine limitate, leziunile fiind de obicei simetrice. Sediul de elecție îl reprezintă fața și urechile, realizînd astfel, aspectul de facies leonin (fig. 2.2). Leproamele interesează fruntea, sprîncenele și spațiile intersprîncenoase ce sînt profund brăzdate de șanțuri, apoi nasul și buzele care devin mărite de volum, urechile, marginea liberă a pavilioanelor acestora, care ia aspectul „atîrnînd" al urechii (fig. 2.3). Se observă o alopecie a sprîncenelor și a bărbii (fig. 2.4,

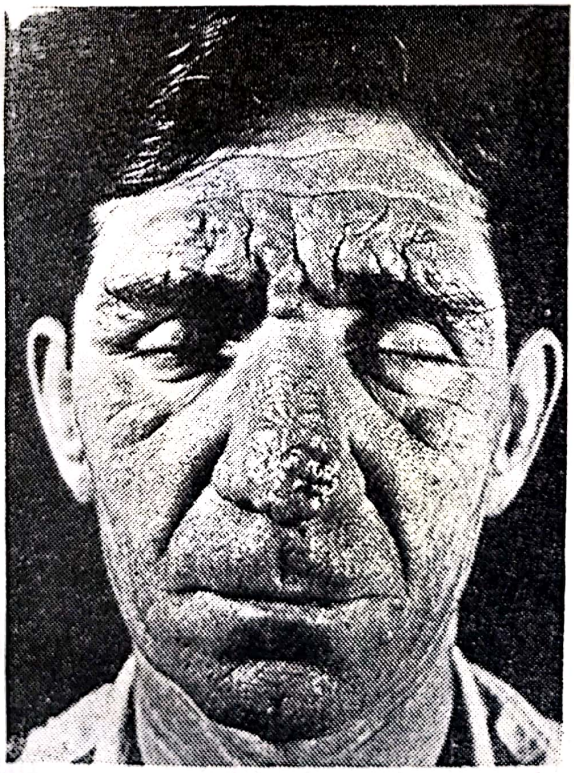


Fig. 2.2. — Lepră lepromatoasă a feții.

Fig. 2.3. — Lepră lepromatoasă cu alopecie a sprîncenelor și a bărbii.

Scanned with OKEN Scanner

fig. 2.5 și fig. 2.6). Pe membre ca și pe trunchi pot apărea, de asemenea, leproame izolate sau confluînd în placarde.

În fazele avansate leproamele pot ulcera.

Fig. 2.4. — Lepră lepromatoasă a bărbiei.

Fig. 2.5. — Lepră lepromatoasă a feții anterioare a trunchiului.

Pielea este uscată, fără sudorație, iar membrele inferioare au adesea un aspect parakeratozic și pachidermic, elefantiazisul din lepră datorîndu-se infiltratelor specifice și infecțiilor supraadăugate.

Scanned with OKEN Scanner

Mucoasele sînt adesea atinse (fig. 2.7). Rinita și coriza din lepra lepromatoasă sînt aproape constante, adesea mucopurulente, sursă deschisă de contagiune. Se pot produce ulcerații ale septului, perforații ale cartilajului și chiar înfundarea nasului (nas în lornietă). Poate fi afectată mucoasa buco-faringeană și laringeană, fapt ce poate duce la răgușală, afonie, dispnee.

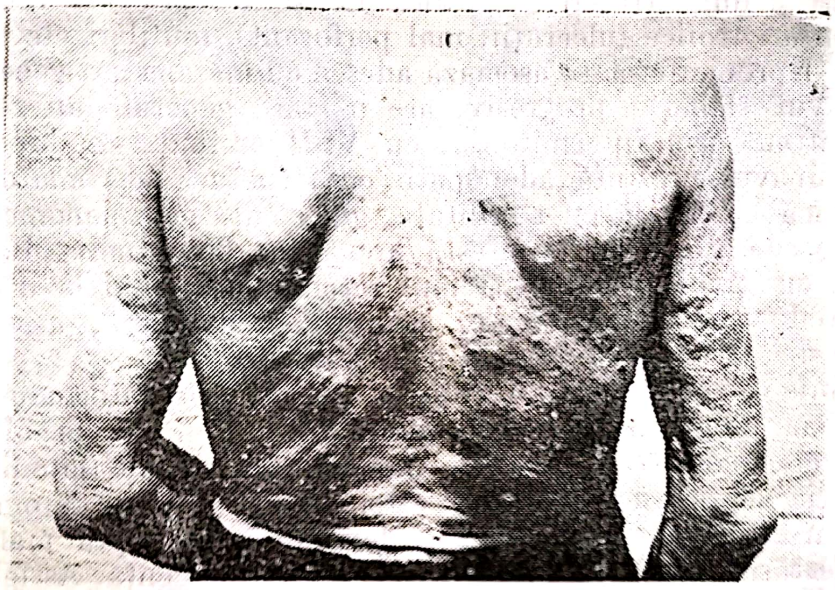


Fig. 2.6. — Lepră lepromatoasă a toracelui posterior și a membrelor superioare.

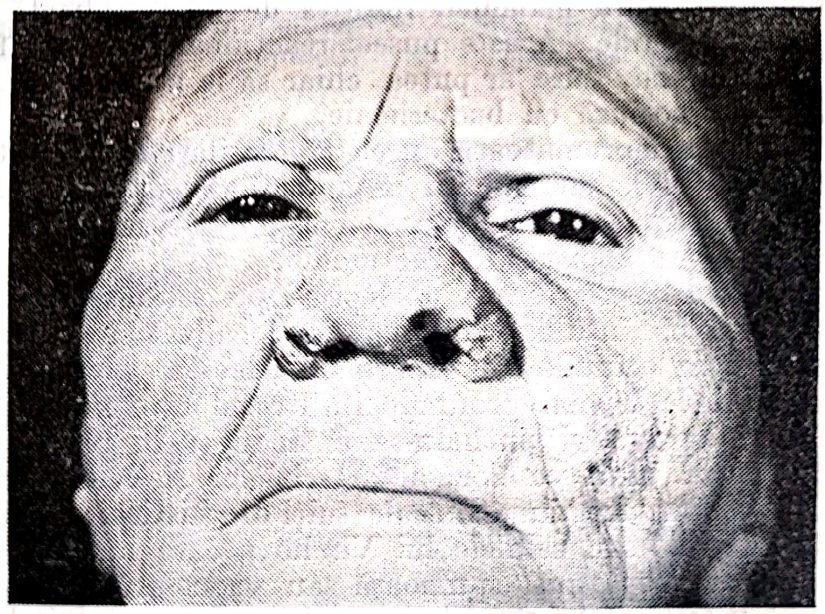


Fig. 2.7. — Lepră lepromatoasă cu leproame ulcerate la nivelul mucoasei nasale.

Leziunile oculare pot fi importante, mergînd de la conjunctivite, keratite, corio-retinite, la panoftalmie și cecitate.

Atingerile nervoase sînt relativ frecvente. Nervii periferici sînt însă interesați mai tardiv și mai discret decît în lepra tuberculoidă.

Scanned with OKEN Scanner

Rar se întîmplă să nu apară însă și o atingere nervoasă în cursul evoluției bolii.

Anestezia leziunilor nu este constantă, dar existența ei este un semn de mare valoare diagnostică.

Nervul cubital sau sciatic popliteu extern pot fi mai mult sau mai puțin hipertrofiați. În cursul puseelor reacționale, pot apărea nevralgii intense care persistă și după trecerea acestora. Ca și în lepra tuberculoidă se pot întîlni tulburări trofice (ulcerații, mal perforant), mutilări etc.

Lepra lepromatoasă se asociază adesea cu manifestări generale și viscerale. Bolnavul slăbește progresiv, are o stare generală alterată cu febră ușoară, continuă sau intermitentă, cu VSH crescut, cu hipergamaglobulinemie. Bolnavul prezintă adenopatii cu structură lepromatoasă, orhiepidimită cronică bilaterală cu sterilitate, ginecomastie, splenomegalie, leziuni renale, endocrine etc, fapt ce atestă invazia și diseminarea b.H. în întreg organismul, cu predilecție în sistemul reticulo-endotelial la diverse nivele, germenii fiind vehiculați pe cale sanguină și limfatică, atît extra- cît și intracelular de către macrofage și polinucleare.

Leziunile osoase merită o mențiune specială, ele datorîndu-se atît infecției hanseniene cît și în parte tratamentului cu sulfone. Se observă osteoporoze difuze, osteo-artrite, osteolize importante și rapide (la mîini, picioare).

Evoluția leprei lepromatoase este cronică, cu un prognostic foarte grav cînd nu este tratată, de unde și denumirea de „lepră malignă".

Manifestările clinice pot să sufere o recrudescență. Astfel pot apărea pusee evolutive mai mult sau mai puțin febrile, care nu alterează decît puțin starea generală și regresează destul de rapid sub tratament.

Alteori iau o alură mai gravă, cu leziuni de tip neobișnuit, foarte dureroase, care modifică alura maladiei. însoțită de febră ridicată și alterarea profundă a stării generale. Aceste pusee reacționale nu pot fi suprimate prin terapia cu Disulone, care ar putea chiar să le favorizeze. Aceste două forme de pusee se asociază cu bacteriemie.

În trecut, lepra lepromatoasă ducea la mutilări importante la alterări viscerale redutabile și la complicații secundare. Moartea putea surveni în 5—10 ani. Tratamentul actual a transformat prognosticul bolii care rămîne însă umbrit de frecvența puseelor reacționale.

Pe plan *histopatologic*, formei de lepră lepromatoasă îi corespunde un infiltrat granulomatos insular caracteristic localizat îndeosebi la nivelul dermului (fig. 2.8). În leziunile mai superficiale, acesta este ca o bandă subepidermică, pe cînd în cele mai profunde infiltratul este masiv sau nodular cuprinzînd întreg dermul și putîndu-se extinde și în țesutul subcutanat. Este predominent în jurul vaselor, al arteriolelor și venulelor, al nervilor etc. (fig. 2.9). Nodulii în chestiune sînt alcătuiți din histiocite etc. și foarte bogați în celule leproase sau celulele lui Virchow, care nu sînt altceva decît macrofage mari, ca citoplasma spumoasă sau vacuolară și în centru cu un nucleu rotund sau ovalar. Aceste celule specifice infiltratului de lepră lepromatoasă sînt pline cu bacili acido-alcoolo-rezistenți dispuși paralel sau aderenți unii de alții, în globi (fig. 2.10). Bacilii Hansen se găsesc și extracelular.

O colorație pentru grăsimi pe secțiuni histopatologice de leproame relevă o mare afinitate a celulelor Virchow pentru colorația Scherlach R, datorită bogăției lor în lipoizi. Colorația lipidelor pe secțiunile înghețate este de 100% pozitivă în L.L., 70% L.B. (border-line) și 100% negativă în L.T. și L.I.

Scanned with OKEN Scanner

Nuanța la această colorație a acestor lipoizi este mult mai palidă decît a celulelor adipoase subcutanate, ceea ce arată că au o structură chimică deosebită.

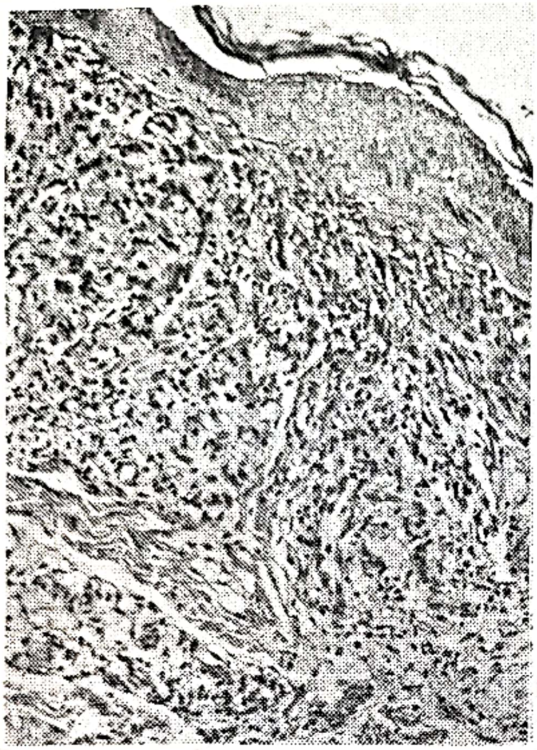


Fig. 2.8. — Lepră lepromatoasă (I). Infiltratele insulare caracteristice, bine delimitate, sînt separate de epidermul subțiat printr-o bandă subțire de țesut conjunctiv normal (200 ×).

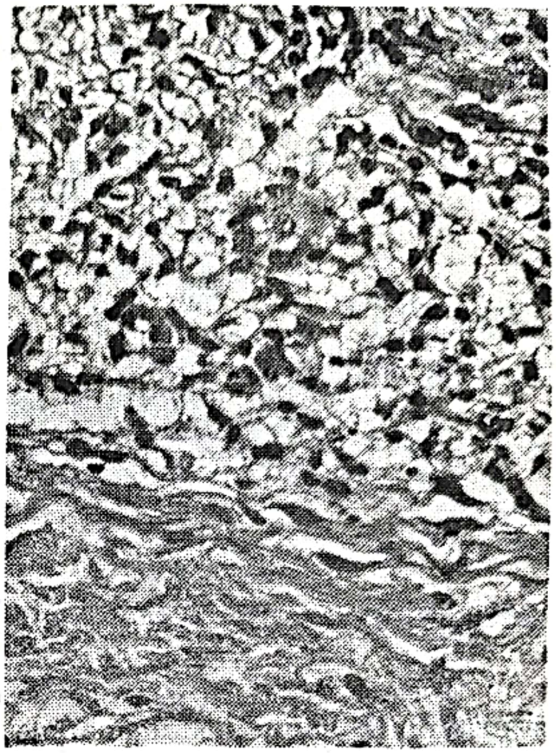


Fig. 2.9. — Lepră lepromatoasă (II). Infiltratele cuprind un mare număr de celule Virchow, macrofage cu citoplasmă spumoasă sau vaculoară (400 ×)

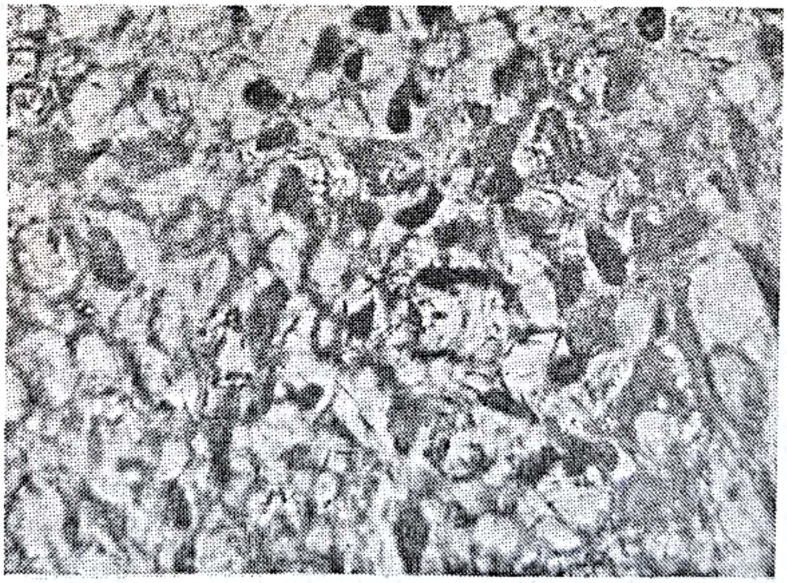


Fig. 2.10. — Lepră lepromatoasă (III). Numeroși bacili Hansen în citoplasma celulelor Virchow (Col. Zeihl-Nielsen, 800 ×).

Scanned with OKEN Scanner

Nuanța la această colorație a acestor lipoizi este mult mai palidă decît a celulelor adipoase subcutanate, ceea ce arată că au o structură chimică deosebită.

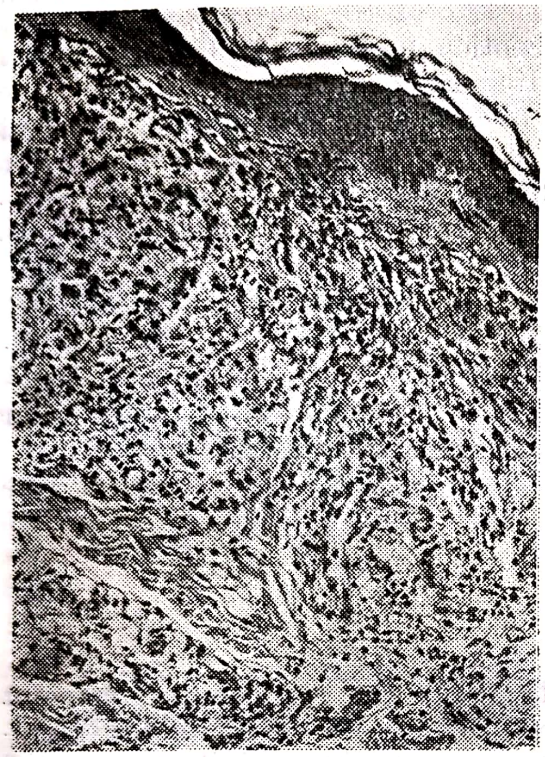


Fig. 2.8. — Lepră lepromatoasă (I). Infiltratele insulare caracteristice, bine delimitate, sînt separate de epidermul subțiat printr-o bandă subțire de țesut conjunctiv normal (200 ×).

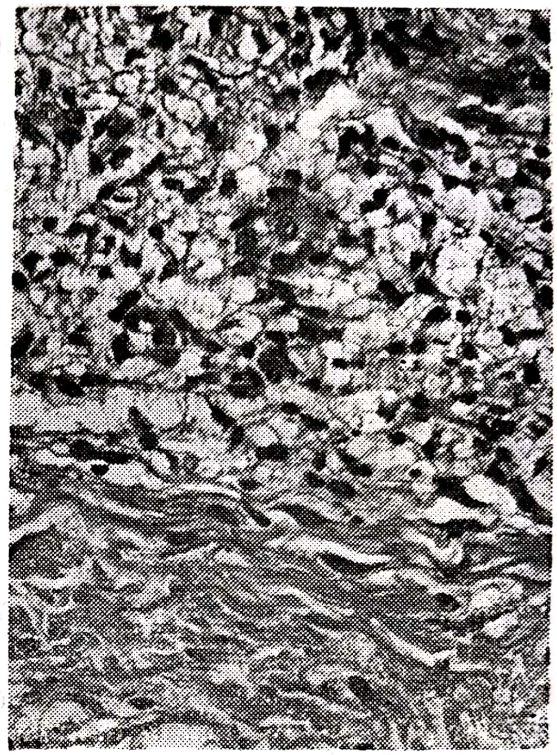


Fig. 2.9. — Lepră lepromatoasă (II). Infiltratele cuprind un mare număr de celule Virchow, macrofage cu citoplasmă spumoasă sau vaculoară (400 ×)

Fig. 2.10. — Lepră lepromatoasă (III). Numeroși bacili Hansen în citoplasma celulelor Virchow (Col. Zeihl-Nielsen, 800 ×).

Scanned with OKEN Scanner

În unele cazuri și mai ales în leziunile mai vechi, în sînul nodulilor granulomatoși se observă formațiuni pseudochistice globuloase, goale de orice structură subcelulară, rezultate din unirea mai multor celule Virchow și care conțin aceiași lipoizi, iar la coloraţia Ziehl Nielsen prezintă numeroși b. Hansen intracelulari.

Se mai pot evidenția adesea celule gigantice, fie libere, fie în jurul formațiunilor pseudochistice. Infiltratul limfocitar lipsește sau este minim.

Infiltrate similare se pot întîlni la nivelul a diverse organe. Cel mai frecvent sînt interesați ganglionii limfatici a căror structură poate fi complet modificată prin apariția infiltratului granulomatos cu plaje vacuolare și formațiuni pseudochistice. Nervii pot prezenta adesea infiltrat granulomatos specific, cu predominența celulelor spumoase Virchow.

Din punct de vedere *imunologic*, în lepra lepromatoasă multibacilară reactivitatea imunocelulară timodependentă este profund deficitară cu reacția Mitsuda negativă, de unde incapacitatea acestor bolnavi de a se apăra corespunzător și de a stăvili și elimina invazia bacilară. Titrul anticorpilor circulanți anti-b. Hansen este ridicat, dar fără vreo eficiență.

Prognosticul bolii este mai rezervat și potențialul de contagiune este ridicat.

2.6. LEPRA INDETERMINATĂ

Forma indeterminată sau necaracteristică este un stadiu incipient și instabil al bolii, întîlnit mai ales la copii. Simptomele cutanate sînt reprezentate numai prin macule plane, neinfiltrate. Leziunea inițială poate fi o pată eritematoasă sau acromică care poate trece neobservată. Foarte rar s-a descris și o formă anestezică inițială, fără leziuni cutanate.

Diagnosticul clinic al acestei forme de lepră este ușurat însă prin precocitatea tulburărilor de sensibilitate termo-analgezică, cu păstrarea sensibilității tactile. Testul la pilocarpină relevă absența sudorației.

În faza de stare, lepra indeterminată îmbracă un aspect clinic maculo-anestezic, cu pete diseminate în număr mai mare sau mai mic, hipo- sau acromice, roșietice sau hiperpigmentare, brune, maronii. Acest tip de lepră se întovărășește de manifestări nervoase identice cu cele din lepra tuberculoidă, dar tulburările trofice și paralitice sînt adesea foarte pronunțate într-o fază avansată. Nervii prezintă o hipertrofie moderată, uneori sînt atrofici. Ar exista și o formă nervoasă pură. Simptomele nervoase din lepră sînt caracterizate prin tulburări de sensibilitate, tulburări motorii și trofice.

Manifestările nervoase iau aspectul unei polinevrite de care se deosebesc însă prin aceea că simptomele nervoase din maladia Hansen sînt disociate, durabile și puțin susceptibile la retrocedare.

Simptomatologia disociată este complexă. Astfel, în timp ce sensibilitatea superficială termică și dureroasă este alterată masiv, tulburările sensibilității tactile sînt tardive, limitate ca întindere, discrete. Acest fapt s-ar explica prin aceea că b. Hansen ar atinge și distruge selectiv fibrele nervoase terminale, mai întîi terminațiile sensibilității termice, apoi a celei dureroase și mult mai tîrziu pe cele tactile, în favoarea cărei opinii pledează o serie de argumente anatomice.

Scanned with OKEN Scanner

Al doilea fel de disociere în lepră îl reprezintă absența tulburărilor de sensibilitate profundă, cu conservarea reflexelor, lucru neobișnuit în alte tipuri de polinevrite. Pe de altă parte, trebuie remarcată discreția tulburărilor motorii în comparație cu cele senzitive. Este drept că uneori se găsesc manifestări de tipul unei diplegii faciale, atrofii ale mușchilor interosoși ai mîinii (mînă în ghiară), a tenarilor și hipotenarilor (mînă în paletă) etc., dar acestea sînt tardive și neînsemnate față de tulburările senzitive.

Tulburările trofice se caracterizează prin ulcerații întinse pe trunchi, membre, precedate de bule. Frecvent se întîlnește mal perforant. Se mai pot observa rezorbții și amputări spontane de falange.

Structura histologică cutanată este aceea a unei inflamații banale cu infiltrație limfocitară perianexială și perinervoasă care poate orienta diagnosticul, cu rari b. Hansen dar nu dispuși în globi. În nas, b. Hansen sînt absenți.

Lepra indeterminată poate să-și păstreze caracterul său clinic, cu o evoluție apiretică ani de zile. Leziunile cutanate pot dispare sau persista, și se accentuează simptomele nervoase. Cel mai adesea, într-un timp mai lung sau mai scurt, L.I. poate evolua către o lepră tuberculoidă sau lepromatoasă.

2.7. LEPRA INTERMEDIARĂ, DISMORFICĂ SAU BORDER-LINE

Se situează între cele 2 tipuri polare. Manifestările sale clinice și aspectele histopatologice reflectă lipsa de focalizare a bolii, natura precară a balanței dintre cele două forme extreme, raportul instabil dintre multiplicarea bacilară și imunitatea celulară a pacienților respectivi.

Pe plan cutanat se observă numeroase leziuni de toate formele și mărimile. Nervii sînt afectați, dar nu se observă simetria din lepra lepromatoasă. Nu intervin complicațiile ce reflectă invazia bacilară.

B.H. sînt prezenți în mucoasa nazală și în leziuni. Testul la lepromină este negativ.

Histopatologie. Macrofagele se diferențiază în epitelioide, dar b. Hansen se observă printre aceste celule. Celulele gigante nu se observă în mod obișnuit. Limfocitele sînt prezente, diseminate rar în granulomul cu epitelioide. Nu se constată o focalizare a infiltratului în tuberculi. Este prezentă o zonă clară subepidermică caracteristică pentru lepra lepromatoasă.

Cei mai mulți pacienți cu acest tip de lepră prezintă caractere de graniță față de formele polare.

Experiența clinică și mai exact examenul histopatologic permit să se precizeze dacă pacientul respectiv se situează în centrul spectrului (B.B.) sau dacă înclină spre extrema tuberculoidă (B.T.) sau spre cea lepromatoasă (B.L.).

Aspecte clinice ale formei Border-Line (B.B.). În această formă situată în centrul spectrului, manifestările clinice adesea bizare și greu de interpretat, reprezintă un amestec din caracterele formelor polare.

Erupția cutanată este bogată, cu tendință la simetrie, dar mai puțin numeroasă ca în lepra lepromatoasă. Se observă macule de forme și mărimi diferite ca și leziuni reliefate cu margini edematoase ca în L.L., dar cu centrul

Scanned with OKEN Scanner

deprimat sau chiar cu o zonă vindecată care sugerează o virare spre forma B.T. Sînt afectaţi asimetric numeroşi nervi, îngroşaţi uniform sau neregulat, cu anestezie precoce în teritoriul respectiv. Nu există semne de invazie bacilară a mucoasei nazale, a ochilor, a oaselor, a testiculelor.

Lepra B.B. prezintă o instabilitate maximă, avînd cea mai precară balanţă între multiplicarea germenilor şi imunitatea celulară. O dată cu variaţiile imunologice se modifică şi aspectele clinice, fapt ce se constată din amestecul leziuni'or noi cu cele vechi. Schimbările pot surveni lent sau rapid, însoţindu-se de inflamarea leziunilor, respectiv de manifestări de hipersensibilitate celulară acută tip I. De altfel, dezvoltarea de reacţii de hipersensibilizare cu lezarea rapidă a nervilor şi a tegumentului este o caracteristică a leprei B.B. Instabilitatea centrală a spectrului în chestiune, face ca formele B.L. şi B.T. să fie mai frecvente decît B.B.

Forma B.T. prezintă un amestec de leziuni cutanate asemănătoare cu cele ale L.T., cu rezistenţă imunocelulară mai ridicată, dar şi semne că boala nu este stabilizată. Astfel, leziunile nu sînt bine conturate, pot surveni mici leziuni satelite, ce sînt mai numeroase decît în formele L.T., mai variate, ceea ce produce o diseminare pe cale hematogenă a bolii, iar leziunile nervoase sînt mai numeroase decît în L.T. Afectarea nervoasă este caracteristica cea mai importantă a leprei B.T. Anestezia sau pareza în teritoriul unui nerv periferic sînt semne de început ale bolii. În cazurile vechi, aproape toţi nervii periferici sînt interesaţi. Nervii afectaţi răspund prin reacţii inflamatorii acute în cadrul tipului I de reacţii de hipersensibilitate celulară, tendinţa la reacţii acute cu leziuni definitive fiind maximă. Netratată, lepra B.T. poate evolua ani de zile, cu episoade de reacţii tip I, care accelerează apariţia de leziuni nervoase şi ca urmare instalarea anesteziei, survin apoi multiple diformităţi, paralizii musculare, contracţii.

Multe cazuri se vindecă, altele evoluează spre forma lepromatoasă, astfel încît tabloul clinic în care predomină leziunile nervoase se va complica cu manifestări ale invaziei bacilare.

Histopatologie. În forma B.T., granulomul este asemănător cu cel din lepra tuberculoidă, dar cu menţinerea zonei înguste subepidermice.

Forma B.T. diferă de forma B.B. prin faptul că celulele epitelioide şi limfocitele sînt grupate în mod caracteristic, cu prezenţa de celule Langhans. Testul la lepromină este slab pozitiv. Indexul bacteriologic este obişnuit 1 sau 2.

Lepra B.L. reprezintă un amestec de manifestări determinate de invazia bacilară şi instabilitatea caracteristică centrului spectrului.

Leziunile cutanate seamănă cu cele din lepra lepromatoasă, dar nu sînt distribuite absolut simetric pe corp, leziunile papulo-nodulare sînt aşezate pe pielea normală, sprîncenele nu sînt complet pierdute, afectarea nasului şi laringelui nu este prea severă, ochii şi testiculele nu sînt afectate. Nervii nu sînt afectaţi atît de rapid ca în forma B.B. şi B.T.; nervii periferici mari se îngroaşă însă mai repede decît în L.L., cu anestezie corespunzătoare şi pareză, nesimetrică.

Histopatologie. În forma Border-Line lepromatoasă, pe secţiuni se observă mai multe limfocite decît în L.L. şi se poate constata un început de diferenţiere a macrofagelor spre epitelioide, dar cel mai des se observă celulele spumoase. Indexul bacteriologic este +5. Reacţia Mitsuda este negativă.

Scanned with OKEN Scanner

Ca instabilitate și multiplicare bacilară această formă se află pe panta care o apropie de lepra lepromatoasă, putînd vira deseori spre această din urmă formă și spre complicațiile sale.

Recunoașterea acestei forme clinice indică totuși persistența unui oarecare potențial de imunitate celulară și un prognostic ceva mai bun decît în lepra lepromatoasă. Virarea spre lepra L. se întovărășește de inflamarea tuturor leziunilor, de o evoluție gravă, deși leziunile nervoase nu sînt atît de serioase ca în forma B.T.

Agravarea bolii se poate face prin extinderea manifestărilor sale clinice, și prin scăderea imunității celulare și apariția unor modificări care schimbă poziția formei clinice spre polul lepromatos.

În concluzie, lepra Border-Line poate evolua în cele 2 sensuri polare, spre extrema lepromatoasă, pacientul fiind din ce în ce mai rău, iar spre polul tuberculoid starea bolnavului se îmbunătățește.

Dar, indiferent de polul spre care tinde, se caracterizează prin mutilări însemnate din cauza leziunilor nervoase multiple.

Diagnostic diferențial. În varietatea minoră de lepră tuberculoidă, diagnosticul diferențial se face cu granulomul inelar, cu micoze și micozis fongoid.

În varietatea majoră, leziunile sînt caracteristice și nu se mai pune problema unui diagnostic diferențial.

În lepra Border-Line: cu o sarcoidoză, micozis fongoid, infiltrate leucemice, leishmanioză.

În lepra lepromatoasă se face diagnostic diferențial cu afecțiunile mai sus amintite la forma precedentă, de asemeni cu un reticulosarcom, cu un limfom, cu o neurofibromatoză.

În stadiul prelepromatos al formei L.L., diagnosticul este mai dificil, leziunile putînd fi confundate cu un sifilis secundar sau cu o erupție medicamentoasă.

În lepra indeterminată, se ia în discuție și un vitiligo incomplet depigmentat, o sclerodermie localizată, un lichen scleroatrofic, o mucinoză foliculară frecvent asociată cu anestezie la frig.

2.8. REACȚII LEPROTICE

Termenul de stări reactive sau pusee reacționale este folosit pentru a desemna o serie de episoade inflamatorii acute, febrile, recidivante, cu evoluție mai mult sau mai puțin prelungită, ce apar ca manifestări secundare la bolnavii cu lepră. Aceste reacții, care interesează tegumentul și nervii, survin în urma perturbării balanței imunologice, avînd la bază foarte probabil un mecanism de hipersensibilizare față de antigenele bacilare. Diversele mijloace terapeutice antileproase și îndeosebi sulfonele par a fi una din cauzele principale ale acestor pusee reactive.

Prin aspectele clinico-evolutive, comportamentul terapeutic și prognosticul lor, ele se deosebesc de puseele banale de lepră. Aceste reacții dau bolii un nou aspect, particular, care îndreptățește o descriere separată a acestor manifestări.

Scanned with OKEN Scanner

2.8.1. REACȚII DE TIP I

Reacțiile leprotice tip I reprezintă o creștere bruscă a hipersensibilității celulare, cel mai adesea cu fenomene cu caracter acut. De cele mai multe ori survine și o alterare a imunității celulare a bolnavului, a cărui boală poate vira spre o altă formă clinică. Hipersensibilizarea celulară are un caracter acut sau uneori cronic cu manifestări ce duc la interesarea tegumentului și a nervilor.

Reacții tip I apar la pacienții cu lepră Border-Line (B.L., B.B. și B.T.) care au un echilibru imunologic instabil și care se poate modifica în cele 2 sensuri polare. O ameliorare a reactivității imune survine de obicei la bolnavii bine tratați în timp ce scăderea imunității și trecerea spre polul lepromatos survine la cei insuficient tratați, favorizată de pubertate la bărbați și naștere la femei. Aspectul clinic al manifestărilor apropiate de polul tuberculoid se caracterizează prin edematierea leziunilor cutanate preexistente, care iau un caracter eritemato-inflamator și edematos. Fața este mai ales prinsă în acest proces edemato-eritematos reliefat, cu edem conjunctival, lacrimare etc.

Interesarea nervilor este importantă. În trecut, aceste reacții erau apreciate în unele cazuri ca favorabile, deoarece pacientul manifesta tendință spontană la vindecare. La indivizii situați spre centrul spectrului, reacțiile tip I sînt mai grave. La bolnavii netratați, reacțiile pot dura săptămîni și luni de zile și au tendință la recidivă.

În lepra Border-Line, în cursul acestor reacții se remarcă tendința de interesare a tendoanelor, apariția de tenosinovite, cu precădere la nivelul extensorilor de pe fața externă a pumnilor. Nervii se îngroașă, devin foarte dureroși, în teritoriul lor instalîndu-se parestezii, tulburări de motilitate, care, în lipsa unui tratament precoce și energic, se permanentizează. Cele mai grave manifestări survin în teritoriul nervilor feței. Starea generală nu este de obicei afectată. La pacienții cu lepră B.B., în centrul spectrului reacțiile pot fi foarte severe. Leziunile se inflamează rapid, se observă apariția de numeroase noi leziuni, ce se însoțesc de dureri și pot ulcera. Poate apare un edem generalizat mai intens pe față și mîini. Mulți nervi sînt interesați de procesul inflamator și consecutiv se instalează pareza. Pacientul este imobilizat de [starea de adinamie, slăbiciune și durere. Starea generală se alterează progresiv.

Aproape de *polul lepromatos* (B.L.) puseele reacționale survin o dată cu agravarea bolii, cu trecerea spre lepra lepromatoasă și sînt complicate de invazia bacilară a organelor în prealabil neafectate: ochiul, testiculele și mai ales mucoasa tractului respirator.

Leziunile cutanate cresc în dimensiuni, devin roșii, lucioase și pot ulcera. Pot surveni noi leziuni, uneori întreg tegumentul poate lua un aspect infiltrat. Sînt apoi interesați numeroși nervi.

Starea generală se caracterizează prin febră pînă la 40°, delir, frison, artralgii, greață, prostrație. În cazuri severe apar leziuni oculare (irită foarte dureroasă cu fotofobie), orhiepididimită, hepatită, leziuni ale mucoaselor cu epistaxis, edem laringean.

În lipsa tratamentului poate surveni moartea printr-o complicație respiratorie. Tratamentul trebuie făcut cu mare grijă, întrucît poate să fie cauza unor noi reacții.

În cursul trecerii bolii spre o formă mai benignă, tuberculoidă, hipersensibilitatea este însoțită și de creșterea imunității celulare.

Scanned with OKEN Scanner

În lepra tuberculoidă majoră poate surveni o nevrită acută a unuia din trunchiurile nervoase periferice importante, cu dureri și leziuni nervoase severe, precedată de o exacerbare a leziunilor cutanate tuberculoide preexistente și chiar de apariția de noi leziuni. Febra este de obicei moderată. Aceste pusee se pot întovărăși de apariția de bacili Hansen în nu năr mare în leziuni, care fac tranzitoriu lepra tuberculoidă mai contagioasă. După pusee reacționale succesive, lepra tuberculoidă majoră se poate transforma într-o formă Border-Line.

2.8.2. REACȚII DE TIP II

Apar ca o complicație a leprei forma B.L. sau L.L. Pot surveni spontan dar mai ales la pacienții sub tratament al căror indice morfologic scade sub 5% (procentul de bacili care se colorează uniform ca bacili vii, față de bacilii colorați neuniform, fragmentați, morți).

Circa 1/2 dintre pacienții cu L.L. și 1/4 dintre cei cu formă B.L. vor prezenta la un moment dat o reacție tip II. Această reacție realizează aspectul de eritem nodos recidivant (eritema nodosum leprosum).

Uneori i se poate asocia și o erupție de tip eritem polimorf fugace. Nodozitățile și nodulii din acest eritema nodosum sînt roșii, dureroși, bombați, putînd ajunge la ulcerații, situație în care elimină un puroi gros, galben din care se pun în evidență bacili degenerați.

Leziunile se localizează pe gambe, zonele de extensie a membrelor, pe față etc.

Ca forme de reacție mai atenuată, ce poate surveni în cursul tratamentului actual al leprei, mai amintim vascularitele nodulare.

O dată cu leziunile cutanate pot surveni și alte manifestări ca: orhite, iridociclite, o îngroșare dureroasă a nervilor periferici, limfadenopatii, tumefacții articulare, epistaxis, proteinurie.

Starea generală poate și ea fi modificată: febră, cefalee, insomnii, din cauza durerilor și depresiunii psihice.

Patogenie. Se știe că în lepra lepromatoasă titrul anticorpilor serici precipitanți este ridicat. Cînd raportul dintre anticorpii circulanți și antigenele microbiene atinge un punct optim, se vor forma complexe imune pe care se fixează și complementul. Formarea complexelor imune are loc la nivelul țesuturilor unde antigenele pot difuza din focarele microbiene pline cu bacili degenerați, urmată de depunerea lor în venele apropiate din derm și hipoderm. Ele se pot forma și în torentul circulator, putîndu-se depune la distanță în diverse organe și sisteme, putînd determina alături de manifestările cutanate: nefrite, leziuni nervoase, articulare, oculare, orhitice. Acest tip de reacție nu se însoțește de variații ale spectrului imunologic al pacientului sau al formei de boală.

Infecțiile intercurente, amiloidoza, apar în lepra avansată în condiții de imunodepresie, de prăbușire completă a imunității celulare.

2.9. TRATAMENTUL LEPREI

Tratamentul micobacteriostatic cu sulfone introdus în urmă cu peste 30 de ani a constituit un enorm pas înainte atît din punct de vedere strict

Scanned with OKEN Scanner

terapeutic cît și prin efectele sale de ordin psihologic. El a înlăturat fatalismul și scepticismul lumii medicale și profane, privind posibilitățile unei terapii eficiente cu bune șanse de vindecare a acestei boli.

S.E. Browne arată că tocmai succesul pe care l-a avut monoterapia cu sulfone explică o parte din dificultățile și întîrzierile de azi în acest domeniu și anume: a) întîrzierea în aplicarea principiilor polichimioterapiei într-o infecție micobacteriană cronică; b) penuria de noi medicamente antileproase cu eficiență reală; c) apariția rezistenței b. Hansen la sulfone care reprezintă o amenințare pe scară mondială, întrucît se instalează anual la 3% din cazurile de lepră multibacilară, supuse unei monoterapii cu sulfone.

Maladia Hansen este însă în zilele noastre o maladie pe deplin curabilă.

În anii din urmă, introducerea de noi medicamente și, mai ales, a Rifampicinei, a îmbunătățit perspectivele sale de tratament. Totuși costul mai ridicat și toxicitatea mai crescută a unora din aceste medicații a limitat aplicarea lor pe scară largă. Medicamentele de elecție utilizate astăzi sînt: Rifampicina, cel mai activ bactericid împotriva b. Hansen (600 mg/zi); Dapsona cu activitate bactericidă mai scăzută (50—100 mg/zi); Etionamida (Protionamidă cu acțiune bactericidă intermediară), apoi Clofazimina (100—300 mg/zi); Tiosemicarbazona (100—200 mg/zi) și sulfamidele cu eliminare lentă (în doze ce variază în funcție de tipul de medicament).

Rezistență la medicamentele în chestiune devine mai frecventă în timp. Deși rară, au fost raportate și cazuri de rezistență secundară la pacienții tratați cu Rifampicină 4 ani de zile, și persistență microbiană la bolnavii tratați 5 ani cu același medicament. În ciuda largei folosiri nu s-au putut demonstra cazuri de rezistență la Clofazimin.

Dată fiind această situație, se impune de urgență descoperirea de noi chimioterapice active față de M. leprae.

Încă din 1977, Comitetul OMS pentru combaterea leprei a recomandat ca toate cazurile active de lepră lepromatoasă să fie tratate cu cel puțin două tratamente active, incluzînd Rifampicina. Totuși, puține țări sau centre au introdus terapia plurimedicamentoasă ca practică de rutină în programul lor de control al acestei boli.

În 1981 un grup de studiu al OMS a propus următorul model de tratament:

a) pentru pacienții multibacilari (toate categoriile):

— Rifampicină 600 mg — o dată pe lună, supravegheat;

— Dapsonă 100 mg/zi, autoadministrare;

— Clofazimine 300 mg o dată pe lună, supravegheat, împreună cu 50 mg/zi, autoadministrare.

Cînd Clofazimina este total inacceptabilă, trebuie avut în vedere înlocuirea ei cu Etionamidă (Protionamidă 250—375 mg/zi) autoadministrată. Acest regim trebuie urmat cel puțin 2 ani și dacă este posibil continuat pînă la negativarea pe frotiu;

b) pentru pacienții paucibacilari:

— Rifampicină 600 mg/o dată pe lună, supravegheat timp de 6 luni asociată cu Dapsonă 100 mg/zi, autoadministrată timp de 6 luni. Grupul de studii recunoaște că nici un medicament singur nu pare a fi capabil a elimina b. Hansen persistenți.

Schemele recomandate în diferite tratate sînt mai intense și mult mai prelungite.

Scanned with OKEN Scanner

Tratamentul micobactericid cu antibiotice de tipul Rifampicinei constituie actualmente pilonul cel mai solid pe care se sprijină speranțele de control al acestei boli. Administrarea Rifampicinei timp de 3 luni de la începutul tratamentului permite reducerea la zero a infecțiozității subiecților atinși de lepră multibacilară, iar supravegherea și consolidarea tratamentu'ui cu un chimioterapic împiedică apariția formelor bacilare rezistente.

Tratamentul trebuie instituit după precizarea diagnosticului pe baze clinice, bacteriologice, eventual și histologice, ținîndu-se seama de forma clinică și de puseele reacționale ce survin în cursul bolii.

S.G. Browne, referindu-se la zonele endemice de lepră, arată că majoritatea pacienților suferinzi de lepră recentă pot fi tratați la domiciliu prin intermediul dispensarului, fără nici un risc pentru bolnav și pentru cei din jur. Anumite situații, arată același autor, impun internarea într-un serviciu de specialitate pentru investigarea status-ului bacteriologic, strîngerea unor date de anamneză, examinarea clinică mai detaliată și prin aceasta confirmarea diagnosticului, clasificarea formei de boală și stabilirea schemei de tratament. În lepra mai veche internarea este necesară pentru tratamentul unei exacerbări acute, a unei neuropatii, a unei iridociclite etc., pentru fizioterapie. Se impune și educarea pacienților pentru folosirea extremităților lipsite de sensibilitate. Tratamentul poate fi condus de dermatologi sau medici de medicină generală.

Tratamentul specific este simplu și ușor de administrat. El trebuie instituit imediat după precizarea diagnosticului. În confirmarea sa trebuie luate în considerație forma clinică de boală, investigațiile bacteriologice, histopatologice, neurologice și eventualele pusee reacționale ce pot surveni în cursul evoluției maladiei.

Medicamentul uzual este Dapsona, activ, ieftin și ușor de administrat. Se mai folosesc, de asemenea, derivați mono- și disubstituiți ai acesteia.

Tratamentul se poate începe cu doze mici de 10—25 mg Dapsone pe săptămînă, crescîndu-se apoi cu 10—25 mg pe fiecare săptămînă pînă la doza maximă de 60—300 mg săptămînal. Pentru a evita instalarea rezistenței, Cavette a propus următoarea schemă: 25 mg/săptămînă, timp de 2 săptămîni; de 2 ori × 25 mg/săptămînă, timp de 2 săptămîni; de 3 × 25 mg/săptămînă, timp de 2 săptămîni; de 4 × 25 mg/săptămînă timp de alte 2 săptămîni. Se continuă cu 25 mg zilnic, timp de o lună, apoi cu 50 mg/zi. Efectul se apreciază după scăderea bacililor intens colorați (indicele morfologic).

În lepra lepromatoasă tratamentul trebuie continuat 2 ani după oprirea evoluției, cu repetarea examenelor bacteriologice la 6 luni. Se menține tratamentul de întreținere tot restul vieții cu 1/2 din doza maximă atinsă.

Fitzpatrick recomandă în prezent ca Dapsone să fie administrată de la început în doza maximă terapeutică, care este tolerată de bolnav și ca tratamentul să fie continuat și în cursul exacerbărilor acute.

Se consideră că acest mod de tratament are avantaje care depășesc riscurile pe care le comportă, evitînd instalarea rezistenței la bacilul leprei și permițînd o vindecare mai rapidă. Astfel, pentru un pacient adult de 60—70 kg doza zilnică ar fi de 50—100 mg. Această doză asigură o concentrație serică mult mai mare decît concentrația minimă inhibitorie.

Rook insistă totuși asupra dozelor inițiale mai mici pentru a evita unele reacții ce pot duce la paralizii.

O schemă în acest sens recomandă 5 mg Dapsone pe zi, timp de 6 luni, după care doza poate fi progresiv crescută la 50—100 mg/zi. Se arată că

Scanned with OKEN Scanner

este foarte important a se începe cu doze mici pentru a se evita accidentele de tipul paraliziei. Astfel dacă pacientul are o leziune pe unul din obraji, un puseu reacțional în acest caz, poate da o paralizie facială. Un accident similar se poate produce dacă este afectat nervul cubital sau nervul sciatic popliteu extern.

Este indicat un minimum de 3 ani pentru lepra tuberculoidă și lepra indeterminată, 6 ani pentru B.T. și 9 ani pentru B.B.

Tratamentul poate fi oprit numai dacă testul la lepromină devine pozitiv; dacă este negativ și rămîne astfel, tratamentul va fi continuat pentru a se evita o recădere.

Formele L.L. și B.L. vor fi tratate toată viața. S-a remarcat recădere în forma B.B., cînd tratamentul a fost oprit după 8 ani și în forma B.L. cînd a fost oprit după 15 ani, în ambele cazuri testul la lepromină rămînînd negativ. Totuși dacă după 15 ani de tratament reacția la lepromină în forma B.L. a devenit pozitivă, tratamentul poate fi oprit.

În ce privește dozajul optim în lepra lepromatoasă, se apreciază că acesta este de 100 mg/zi, administrat de la început, indiferent dacă se mai dă alt tratament.

Prezentăm mai jos încă o schemă de tratament al leprei cu Dapsone. Astfel, la un adult de 60 kg se poate recomanda:

— 4 săpt. × 25 mg/săpt.
— 4 săpt. × 25 mg × 2/săpt.
— 4 săpt. × 50 mg × 2/săpt.
— 4 săpt. × 100 mg × 2/săpt.

Va continua cu 200 mg de 2 ori pe săptămână timp îndelungat în funcție de forma clinică.

Această schemă se poate aplica la orice pacient indiferent de forma de lepră ce o prezintă. Rareori pot surveni efecte secundare: rasch, anemie, tulburări digestive, cefalee sau prin supradozare: dermatită exfoliativă, nefrite, psihoze.

În lepra tuberculoidă, tratamentul cu Dapsone trebuie continuat timp de cel puțin 2 ani de zile sau cel puțin un an după dispariția oricărui semn de boală în activitate. Trebuie știut că persistența durerii pe trunchiurile nervoase sau a atrofiei musculare sînt semne de fibroză și nu indică activitatea bolii.

De obicei, pentru lepra tuberculoidă și indeterminată este suficient tratamentul cu Dapsone. În lepra tuberculoidă se poate administra Acedapsone retard 225 mg i.m. la 75 de zile, timp de 2 ani.

În formele de boală cu bacili în leziuni (pe frotiu) respectiv în lepra lepromatoasă, în formele de lepră Border-Line (B.B. și B.L.), medicația inițială, de electie, este Rifampicine (Sinerdol) 450—600 mg de 3 ori pe săptămînă, timp de 3 luni asociată cu Dapsone, după care terapia se face numai cu Dapsone după schema amintită mai sus.

În lepra lepromatoasă se poate administra și Clofazimin (Lamprène) per os 100 mg/zi. Tratamentul trebuie continuat cel puțin 4 ani sau cel puțin 2 ani după dispariția completă a semnelor clinice active și a b. Hansen colorabili, viabili din frotiuri și din secțiuni, cu control bacteriologic la 3 luni. Bolnavul va fi sfătuit să continue toată viața un tratament cu 1/2

Scanned with OKEN Scanner

din doza terapeutică de Disulone, deoarece bacilii viabili pot persista perioade foarte îndelungate.

Lepra indeterminată în faza de început poate să pună numeroase probleme, mai ales în lipsa examenului histopatologic. În cazul în care nu se poate face o clasificare exactă a formei de boală, se recomandă să se trateze pacientul ca pentru forma cea mai severă, aplicîndu-se schema cea mai lungă de tratament. Trebuie reținut că pacienții cu lepră incipientă care prezintă nevrită acută sau iridociclită acută, cazuri de altfel foarte rare, se pot agrava sub tratament. Cînd un pacient prezintă o lepră precoce cu simptome de polinevrită sau cînd nu suportă Dapsone, datorită unei psihoze sau a unui puseu reacțional, i se administrează Thiambutosine în următoarele doze:

— 250 mg/zi timp de o lună;
— 500 mg/zi timp de o lună;
— 1 g/zi timp de o lună;
— 2 g/zi în continuare.

Doza zilnică va fi divizată în 4 prize; în timpul celui de al doilea an, doza de Thiambutosine se reduce, substituindu-se apoi cu Dapsone.

Un tratament similar se recomandă la pacienții cu lepră lepromatoasă recentă dar cu o evoluție rapidă, care prezintă și semne de eritem nodos.

În ce privește rezistența la tratamentul cu sulfone, aceasta poate surveni cînd Dapsone (Disulone) se administrează în doze prea mici sau cînd se efectuează un tratament intermitent și neregulat. Bolnavii cu rezistență la Dapsone răspund favorabil la Clofazimine care are o acțiune antiinflamatoare și antileproasă.

Alte medicamente ce se mai pot administra în lepră: sulfamidele retard precum Sulfametoxipiridazina (Rederkine, Sultiren) 0,50 g/zi, mai puțin toxic sau Thiosemicarbazina.

2.10. COMPLICAȚIILE TERAPIEI ANTILEPROASE

Tratamentul puseelor reacționale. Toxicitatea sulfonelor necesită o supraveghere constantă. Ele pot provoca leucopenie, methemoglobinemie, anemie, care ne obligă la nevoie la o suspendare a acestui tratament și la o cură antianemică. Pot provoca și complicații mai grave: renale sau hepatice, care impun excluderea acestei medicații la pacienții cu astfel de tare. Mai pot favoriza apariția unor erupții cutanate, a unor psihoze, par să favorizeze și puseele reacționale a căror frecvență actuală se apreciază că ar fi în parte datorată acestor medicamente.

Tratamentul cazurilor de lepră tuberculoidă nu dă în general complicații. Pacienții trebuie însă revăzuți din 3 în 3 luni. Complicații pot surveni cînd tratamentul este început în lepra avansată și progresivă, cazuri care trebuie neapărat spitalizate. În puseele reacționale, îndeosebi cu interesarea nervilor periferici, apărute în momentul instituirii tratamentului antilepros, se va suspenda temporar acest tratament și se vor administra calmante, sedative și antiinflamatoare. Ca antiinflamatoare se pot da: antipaludice albe de sinteză (Clorochin) 0,40—0,60 g/zi, timp de 2—3 săptămîni sau săruri de antimoniu (Antiomalină, Glucantine) 10—14 zile, care pot acționa favorabil și destul de rapid. În cazul în care simptomatologia persistă, se recurge

Scanned with OKEN Scanner

la Clofazimine 100 mg/zi doză ce poate fi crescută pînă la 400 mg/zi, administrată pînă la dispariţia leziunilor reacţionale (a eritemului nodos lepros). Clofazimine se recomandă mai ales în lepra Border-Line. Are dezavantajul că dă hiperpigmentări la soare. În lipsa Clofaziminei sau, dacă aceasta este contraindicată, se folosesc corticoizi şi după dispariţia manifestărilor reacţionale se poate introduce Dapsone sub protecţia de corticoizi. Cu acţiune antiinflamatoare în eritemul nodos din lepră se poate folosi Thalidomida, cel mai eficace medicament în acest tip de reacţie, fără a întrerupe Dapsone. Se mai pot recomanda Indometacina şi corticoizii pentru celelalte tipuri de reacţii.

2.11. MĂSURI PROFILACTICE

Lepra este o boală contagioasă, care presupune însă un contact intim şi prelungit, pentru realizarea contaminării. Prevenirea bolii se poate realiza cel mai bine prin depistarea şi tratarea oricărei persoane care prezintă b. Hansen, fapt ce va rupe ciclul transmiterii infecţiei. Gravidele cu infecţie hanseniană, care primesc un tratament adecvat, nu vor fi contagioase după naştere pentru copiii lor. Izolarea obligatorie a bolnavilor de lepră pe lungi perioade de timp nu este necesară în toate formele de boală şi de altfel în ţările cu lepră endemică şi morbiditate crescută nu este nici posibilă. Se vor interna formele multibacilare pentru tratament şi investigaţii pe perioade de 6—10 luni, pînă cînd pacienţii devin complet necontagioşi, urmînd apoi un tratament ambulator potrivit schemelor amintite. În spitale, bolnavii leproşi vor fi îngrijiţi separat de ceilalţi bolnavi, în condiţii igienico-sanitare deosebite.

Tratamentul sechelelor. Se face prin fizioterapie, chirurgia de corecţie a mîinilor, chirurgia plastică a nasului, transplante de păr, de muşchi, tratament ortopedic etc., după vindecarea bolnavilor.

Terapia profilactică. Tratamentul imunostimulant cu vaccin BCG creşte rezistenţa imunologică faţă de infecţia hanseniană. De la cercetările lui Fernandez cu BCG i.d.r. şi ale lui Azulay cu BCG oral, cu fost făcute şi alte studii promiţătoare.

Lucrările lui Convit în acest domeniu sînt încurajatoare. Acest autor încă din 1972 a constatat că contacţii Mitsuda-negativi ca şi pacienţii lepromatoşi nu erau capabili să elimine M. leprae omoriţi prin căldură, din anumite locuri din piele unde fuseseră injectate într-o perioadă de 1—2 luni de zile în urmă. Aceiaşi indivizi dezvoltau un granulom imunocompetent la BCG. În cercetările sale ulterioare, Convit a demonstrat că injectarea simultană a unei mixturi de b. Hansen, obţinută din ţesuturile de Tatuu infectat experimental, purificată şi omorîtă prin căldură şi de BCG la indivizi nereactivi, induce formarea unui granulom imun cu eliminarea ambelor micobacterii.

Aceste rezultate demonstrau clar că macrofagele stimulate să digere BCG prelucrau şi M. leprae cu formarea de imunogene capabile să redreseze defectul reactivităţii imunocelulare respective. Aceste studii ca şi altele au pus bazele unui procedeu imuno-profilactic şi terapeutic ce foloseşte o mixtură de M. leprae omorîte prin căldură şi de BCG vii.

Rezultatele obţinute au demonstrat eficienţa acestei mixturi vaccinante în producerea de modificări imunologice, histopatologice şi clinice

Scanned with OKEN Scanner

în lepra cu rezistență scăzută și la contacții posibil infectați Mitsuda-negativi, cu pozitivarea reacției în chestiune și modificări clinice și imunologice spre formele mai puțin grave. Acest procedeu este atractiv pe planul imunoprofilaxiei la grupurile de populație cu risc ridicat.

În anii din urmă s-au înregistrat unele succese în producerea unui vaccin specific lipsit de periculozitate. Experimentarea sa clinică va fi lungă și dificilă, iar rezultatele limitate de considerente etice și greu de controlat statistic. Lechat aprecia pe drept încă din 1978 că vaccinarea întregii populații din țările endemice printr-un vaccin specific (care din păcate nu este pus la punct) ar reprezenta strategia cea mai rațională pe termen lung, deoarece costul tratamentului marelui număr de bolnavi afectați este foarte ridicat.

Administrarea profilactică de Dapsone la contacții bolnavilor cu lepră deschisă scade mult riscul contractării bolii. Acestor contacți li se va administra 1/2 din doza terapeutică timp de 2—3 ani.

O profilaxie medicamentoasă se mai poate realiza și cu Acedapsone (Depôt) preparat cu rezorbție lentă, o injecție i.m. la 75 de zile, în total 10 injecții. În cure profilactice de 3 săptămîni se poate utiliza Rifampicina. Aceste măsuri nu sînt necesare la personalul medico-sanitar de îngrijire deoarece în condiții de igienă atentă contagiunea este puțin probabilă.

Examinarea clinică și bacteriologică a contacților familiari se va face din 3 în 3 luni, timp de 2—3 ani.

Măsurile de educație sanitară și de igienă generală sînt foarte importante în reducerea contaminării prin picături infectante provenite din mucoasa nazală, precum și prin înțepătura insectelor capabile de a transmite infecția.

Prognosticul este bun în lepra tuberculoidă localizată la piele, uneori cu vindecare spontană, mai sever însă în cazul asocierii nevritelor. Lepra indeterminată are un prognostic bun. Este mai frecvent întîlnită, la copii în contact cu cazuri active de lepră. În forma intermediară Border-Line, prognosticul variază după caracterele clinice ale bolii. Trebuie ținut seama de instabilitatea deosebită a acestei forme de lepră. În lepra lepromatoasă tratată precoce, prognosticul este destul de bun. La cei ce se prezintă cu forme diseminate, tratamentul poate dura 10 ani sau mai mult. Se poate obține recuperarea pacientului fără prea mari diformități, dacă acesta tolerează bine tratamentul care nu trebuie întrerupt.

BIBLIOGRAFIE

ABE MASAHIDE — Serodiagnosis of hanseniasis by indirect immunofluorescence. Proceedings of the XVI-th International Congress of Dermatology, Tokyo, May, 1982, p. 459.

AZULAY DAVID RUBEN, — Universidade Federal de Rio Janeiro, Rio de Janeiro, Brazil. Proceedings of the XVI-th International Congress of Dermatology, Tokyo, 23 May 1982, p. 449.

BEYLOT .C., MORETTI G., BEYLOT J., BIORLAC P., DOUTREM P. — La lépre en France, Bordeaux med., 1977, 10, 21, 1423.

BROWNE S. G. — Leprosy today. The diagnosis and management Early Leprosy. The Leprosy Mission, London, 1974.

BROWNE S. G. — Le controle de la lepre. *Bull. mém. Acad. roy. méd. Belge*, 1980, 135, 3, 208—218

BROWNE S. G. — Testing for Leprosy Tropical diseases 1975, 4, 149.

COLȚOIU AL., MATEESCU DESPINA, POPESCU SANDA — Dermatovenerologie. Edit. Did și Ped., București, 1983

Scanned with OKEN Scanner

COLȚOIU AL., GHEORGHIU GH., TRIFU P., GOGONEAȚĂ VALENTINA — Date actuale asupra bolii Hansen. Comunicare USSM, filiala București, Soc. Dermatologie, 1981.
CONVIT J. and coworkers — Immunotherapy of Leprosery. Proceedings of the XVI-th International Congress of Dermatology, 1982, May, Tokyo, p. 455.
CONU A., COLȚOIU AL., NICOLESCU FL. — Atlas de Dermatovenerologie, Edit. Med., Buc., 1982.
CONU A. — Dermatovenerologia. Edit. Med. și Ped., Buc., 1976.
DEVILLE J. — Reflexions sur la microbiologie de la lèpre. *Bull. Mém. Acad. roy. Belge*, 1978, 133, 4, 259. *(Bull. Sign.*, 1979, 2).
DEGOS R. — Dérmatologie. Ed. Flammarion, Médicine Science, Paris, 1979.
DUCA E., DUCA M., FURTUNESCU G. — Microbiologie Medicală. Edit. Did. și Ped., Buc., 1979.
ESCANDE J. P. — La lèpre. *Nouv. presse méd.*, 1974, 3, 8, 208—218.
ENNA C. D., JACKSON P. R., TRAUTMAN J. R., STURRIVANT M. — -Leprosy in the United States 1967—1976. *Public. Hlth. Rep.* (Wasch.), 1978, 93, 5, 468.
FITZPATRICK R. E. and coworkers — Dermatology in general Medicine. Mc Grow Hill Book Company, 1979.
GHEORGHIU GH., GOGONEAȚĂ VALENTINA — Boala Hansen. Comunicare prezentată la USSM, fil. București, secția Dermatologie, mai 1981.
GHEORGHIU H., GONONEAȚĂ VALENTINA — Boala Hansen (date actuale). *Dermatovenerologia*, 3, 1982.
HARADA K., KASAI T. — Two methods of demonstrating bacili in Smear *Int. J. Leprosy* (Wasch.), 1978, 46, 2, 167.
JOLLIFFE D. S. — Leprosy reactional states and their treatement. *Brit. J. Derm.*, 1977 89, 3, 345 *(Bull. Sign.*, 1978, 4).
LECHAT M. F., MELLUT C., MISSION B., MISSON J. J. — Application of an economic model to the study of leprosy control tests. *Int. J. Lepr.* (Wasch.), 1978, 46, 1, 14 *(Bull. Sign.* 1978, 11—121*)*.
NICOLAU ȘT. G., BLUMENTHAL M., VULCAN P. — Cercetări asupra situației epidemiologice actuale a leprei la noi în țară. Considerațiuni asupra profilaxiei acestei boli. Edit. Acad. R. P. Română, 1955.
NICOLAU ȘT. G., VULCAN P., FILIPEANU AL. — Considerații asupra cazurilor de lepră din țara noastră, în legătură cu forma afecțiunii și particularitățile clinice. *Dermatovenerologia*, 1958, 4, 291.
NOURSITON M. F. et al. — La lépre de l'enfant. Rapport OMS, Geneva, 1976
PĂUN L. — Boli infecțioase tropicale. Ed. Medicală, Buc., 1980, 31—42.
ROOK A., WILKINSON D. S., EBLING F. J. — Textbook of Dermatology Blackwell Scientific, Publications 1979.
SAINT ANDRÉ P., LOUVET M., GIRAUDEAU P., DISCAMPS G. — Essai de différents protocoles thérapeutiques antilépreux avec Rifampicine initiale. *Med. trôp.* 1977, 36, 6, 721 *(Bull. Sign.* 1978, 7—8*)*.
SANSARICO H., SWITZERLAND — Hanseniasis Control. Proceedings of the XVI-th International Congress of Dermatology, May, 1982, Tokyo, 463.
STUART MADDIN — Current Dermatologic Management. Ed. Masby Company Saint Louis, SUA, 1975, 198—200.
SUMAN LAAL and coworkers — Alterations in cell. Mediated immunity in reactions Leprosery. Proceedings of the XVI-th International Congress of Dermatology, Tokyo, 1982.
VENKATESAN T. V. — Treatement of lepromatous leprosy with Clofazimine (B_{633} Lamprène). *J. Derm. Venereol. Leprol.*, 1978, 44, 1, 16 (Bull, Sign. 1978, 10).
WATERS M. F. and coworkers — Rifampicin for lepromatous leprosy nine years experience *Brit. med. J.*, 1978, 133—136 (Bull. Sign. 1978, 6).
WALDEMAR, F., KIRCHEIMER U.S.A. — Experimental Hanseniasis: its importance. Proceedings of the XVI-th International Congress of Dermatology, 1982, May Tokyo, 450.

Scanned with OKEN Scanner

3

MICOZELE CUTANEO-MUCOASE

Prof. dr. AL. COLȚOIU

Micozele cutaneo-mucoase, prin larga lor răspîndire, reprezintă o problemă importantă de sănătate publică. Pentru a releva nivelul morbidității acestor manifestări cutanate, amintim că epidermofiția plantară atinge în țările industrializate 30% din populația adultă, iar pilomicozele, cu o morbiditate foarte scăzută, actualmente, în țara noastră, se întîlnesc la 30% dintre copiii examinați în țările subdezvoltate.

Micozele cutanate se pot împărți în două mari grupuri:

I. *Micoze superficiale* — manifestări în care agenții etiologici afectează cu predilecție pielea și anexele și în cazul Candidei albicans și mucoasele superficiale.

II. *Micoze profunde* (actinomicoza, sporotricoza, micetomul) — în care sînt interesate teritoriile subcutanate și care pot deveni sistemice prin invadarea organelor interne (a oaselor, ganglionilor, plămînilor etc.), care sînt foarte rare în țara noastră.

Alături de acestea se descriu și micozele profunde din regiunile tropicale și subtropicale: blastomicoza, histoplasmoza, coccidioza și paracoccidioza, cromomicoza etc.

În climatul temperat, respectiv și în România, predomină micozele superficiale, împărțite în următoarele categorii:

1. *Dermatofițiile*, în care intră: *epidermofițiile* sau *dermatofițiile pielii glabre*; b) *pilomicozele*, la care se disting trei varietăți: — pilomicozele tondante (microsporia și tricofiția uscată), favusul și tricofițiile supurate ale pielii capului și bărbii și, în sfîrșit, onicomicozele datorate dermatofiților.

Dermatofițiile în țara noastră reprezintă 60% din întreaga morbiditate prin micoze cutanate.

2. *Keratomicozele* sau *dermatomicozele* cele mai superficiale — respectiv pitiriazisul versicolor și eritrasma ating aproape 15% din întreaga morbiditate prin micoze cutanate.

3. *Candidomicozele* reprezintă a doua categorie de micoze cutanate superficiale. Ating coeficientul de 25% din totalitatea morbidității prin micoze cutaneo-mucoase. În imensa majoritate a cazurilor candidomicozele cutaneo-mucoase sînt benigne și rămîn localizate pe tegument și mucoasele genitale și bucale.

Scanned with OKEN Scanner

3.1. BIOLOGIA ŞI MORFOLOGIA FUNGILOR PATOGENI

Fungii sînt clasificaţi printre vegetalele inferioare, încrengătura criptogamelor, phillum thalofitelor. Lipsiţi de clorofilă, sînt incapabili de fotosinteză, pentru care fapt sînt heterotrofi. Sînt constituiţi dintr-un thal ce se numeşte miceliu, alcătuit din hife sau filamente miceliene. Fac parte din eucariote, posedînd ca atare citoplasmă şi nucleu. Au un bogat aparat enzimatic, graţie căruia sînt capabili să digere şi să utilizeze numeroase substanţe din mediul extern, fapt ce le permite să efectueze un număr de biosinteze şi în particular toxine şi antibiotice. Sînt, în general, aerobi şi se dezvoltă la temperaturi variabile, în funcţie de specie, temperatura optimală situîndu-se între 20—37°C. Umiditatea le stimulează dezvoltarea, în timp ce uscăciunea este rău suportată, inducînd formarea de elemente de conservare (chlamidosporii). Lumina favorizează creşterea unor spori, dar inhibă pe a celor mai mulţi. PH-ul cel mai favorabil este în jur de 7. Unele thaluri sînt formate din filamente segmentate prin pereţi despărţitori care posedă un por central ce permite trecerea materiei nutritive de la un segment la altul. Filamentele ce îmbătrînesc se umplu de vacuole şi nu mai conservă decît o subţire lamă citoplasmatică iar la periferie elementele tinere îşi urmează dezvoltarea. Există şi thaluri formate din filamente miceliene neseptate şi cu citoplasma plurinucleată, filamente coenocytice şi în care septurile apar tardiv, în elementele pe cale de dispariţie (phycomicete).

Sînt şi thaluri constituite din pseudomicelii, alcătuite din celule alungite, legate unele de altele, dar fără comunicare între ele (candidomicete), alcătuind pseudofilamente sau pseudomicelii, ce se înmulţesc prin înmugurire.

Silva Lacaz şi Grigoriu grupează sub numele de eumicete agenţii fungici ce posedă aceste trei feluri de thaluri. Thalul acestor tipuri de fungi posedă un aparat vegetativ şi unul de reproducere. Aparatul vegetativ este reprezentat în viaţa parazitară de filamentele miceliene şi de artrospori, segmente de miceliu dezarticulare şi rotunjite, care constituie elemente asexuate de înmulţire.

În viaţa parazitară, candidomicetele se înmulţesc asexuat prin blastospori care iau naştere dintr-o celulă prin înmugurire, după care mugurele o dată dezvoltat se detaşează şi poate să înmugurească din nou.

Aparatul de reproducere se dezvoltă în mediu de cultură pe aparatul vegetativ, cînd acesta a acumulat suficientă citoplasmă pentru a-l alimenta.

În culturi, reproducerea se face prin organele de fructificare sau aparate sporifere şi anume: chlamidospori, microconidii sau aleuri şi fusuri sau macroconidii, aspecte asupra cărora vom reveni.

Mai recent, s-a descris la aceşti fungi (ex. dermatofiţii), şi o reproducere sexuată, care implică formarea de spori de tipul zigotului, prin împerecherea şi fuzionarea nucleilor a două tulpini heterothalice distincte. Aceasta survine în condiţii apropiate de cele ale creşterii naturale, saprofite, pe pămînt nesteril.

Fungii patogeni pentru om sînt în parte saprofiţi ai mediului extern. Fac excepţie dermatofiţii antropofili, care sînt întîlniţi numai în stare parazitară şi endosaprofiţii tubului digestiv şi ai cavităţii vaginale.

Fungii patogeni au o morfologie diferită în stare parazitară (în scuame peri, ungii, dermatofiţii, de exemplu, sînt lipsiţi de organe de fructificare), în timp ce saprofiţii în mediul de cultură prezintă organe de reproducere,

Scanned with OKEN Scanner

asexuată, aparate sporifere, deja amintite, care permit de regulă identificarea speciei parazitului criptogamic.

Mugurii și blastosporii (de la C. albicans) se întîlnesc atît în vivo cît și în vitro.

Din punct de vedere medical se disting următoarele clase de fungi: a) dermatofiții; b) levurile și ciupercile levuriforme; c) fungii dimorfi, ce îmbracă, în funcție de condiții, două aspecte; și d) fungii, în general, nepatogeni, dar capabili să devină în anumite circumstanțe patogeni, denumiți adesea „agenți micotici oportuniști".

Cît privește fungii denumiți dimorfi, aceștia sînt, în majoritate, agenți patogeni ai micozelor profunde (blastomicoza nord-americană, paracoccidioza, histoplasmoza, sporotricoza), care au ca proprietate fundamentală prezența sub formă de levură in vivo, în produsele patologice, respectiv în starea parazitară, și în formă filamentoasă in vitro, în stare saprofită.

Cele două forme sînt reproductibile în cultură pe anumite medii: forma levurică la 37°C și forma filamentoasă la 25°C (histoplasma, blastomices etc.).

În ce privește actinomicetele, altădată clasificate printre fungi, ele sînt considerate astăzi ca bacterii filamentoase sau forme de trecere între bacterii și fungi. Prin tradiție, însă, sînt tratate la același capitol al micozelor, și manifestările induse de actinomicete.

3.2. DIAGNOSTICUL DE LABORATOR AL MICOZELOR CUTANEO-MUCOASE

Spre a evita erorile, diagnosticul clinic trebuie să fie confirmat prin punerea în evidență și identificarea agentului micotic cauzal prin examen de laborator. În acest scop, se efectuează examenul microscopic direct al materialului patologic recoltat (scuame, unghii, păr, depozite albicioase de pe mucoase, secreții etc.), iar pentru precizarea speciei agentului micotic este necesară însămînțarea pe medii de cultură.

În scopul găsirii cu mai multă ușurință a parazitului din leziuni, recoltarea materialului patologic se va face în cantitate suficientă, din mai multe locuri și îndeosebi din leziunile recente, din zonele de progresiune periferică și care nu au fost tratate cu antimicotice. Recoltarea scuamelor se face prin raclare metodică, cu marginea unei lame de sticlă șlefuită sau cu o mică curetă, desigur din zonele interesate, mai des afectate de dermatofiți: regiunea plantară, palmară, inghinocrurală etc. Din leziunile de onicomicoză, recoltarea se face cu o lanțetă din partea distală, îngroșată, deslipită, din depozitul subunghiular sfărîmicios.

În caz de vezicule, bule sau pustule dishidrozice, se prelevează acoperișul lor cu penseta.

În suspiciune de onixis și perionixis candidozic, se recoltează în special din depozitul subunghial pulverulent sau din zona inflamatorie periunghială și din puroiul galben-verzui ce iese la apăsarea repliului periunghial sau din depozitele albicioase și granuloase din cavitatea bucală precum și din scurgerile genitale în acele manifestări suspecte de candidomicoză a mucoaselor.

În dermatofițiile pielii capului, bărbii și mustății, *perii* se recoltează cu o pensă epilatoare, din diferite locuri și mai ales din zona periferică, de

Scanned with OKEN Scanner

extensie a placardelor micotice, avîndu-se în vedere a se preleva peri parazitați, care sînt rupți, decolorați, friabili, integrați în grosimea scuamelor.

În tricofiția cronică a adultului, punctele negre, ce reprezintă mici fragmente de peri parazitați, rupți și incluși în ostiumul folicular, se recoltează cu un vîrf de ac. În tricofiția inflamatorie se prelevează perii ce pot fi smulși de pe placardele inflamatorii, străbătute de orificii purulente.

Materialul recoltat se depune pe o lamă de sticlă bine șlefuită și degresată, adăugîndu-se 3—4 picături dintr-o soluție disociantă și apoi totul se acoperă cu o lamelă de sticlă, lăsîndu-se astfel 30′ înainte de efectuarea examenului microscopic.

În scopul disocierii materialului de examinat, în practică se folosește hidroxidul de potasiu 40%, cu care se obțin imagini clare.

Preparatele respective se încălzesc la flacără, evitînd însă fierberea pentru a nu distruge materialul patologic și a produce artefacte.

O altă soluție disociantă este cloral-lacto-fenolul, în compoziția căreia intră cloral-hidrat cristalizat, fenol și acid lactic, în părți egale. Și cu această soluție este necesară încălzirea ușoară la flacără a preparatului. Clarificarea se produce ceva mai încet, dar preparatul se poate păstra mai mult timp. Se folosește curent hidroxidul de potasiu 40% pentru disocierea perilor de tricofiție, și cloral-lacto-fenolul în cazul perilor cu microsporie. Cloral-lacto-fenolul dă cele mai frumoase imagini microscopice, mai ales la peri.

Pentru examinarea scuamelor, unghiilor și a perilor favici, unii micologi preferă soluția de sulfură de Na 10% în care disocierea se face la rece, iar clarificarea se face mai rapid. Cu această soluție se păstrează raportul dintre țesutul invadat și parazit, producîndu-se și cele mai puține artefacte. Preparatul se conservă 2 zile și chiar mai mult. Soluția respectivă are dezavantajul că degajă hidrogen sulfurat cu mirosul său specific.

Preparatele cu material patologic din unghie este necesar a fi bine disociate înainte de examinare, dată fiind grosimea stratului cornos.

O altă tehnică folosește lauryl-sulfatul de Na cu clarificarea la rece, dar lent, obținîndu-se imagini nete. Materialul utilizat pentru examenul direct poate fi apoi însămînțat, deoarece această substanță nu are vreo acțiune antifungică (în situațiile în care nui dispunem decît de foarte puțin material patologic).

Examinarea de rutină la microscop se face mai întîi cu un obiectiv slab (3), de obicei cu diafragmul închis pentru a preciza imaginea de ansamblu și a găsi parazitul, pentru detalii utilizîndu-se apoi un obiectiv mai mare (7).

La examenul microscopic al scuamelor prelevate din placardele de determatofiții, ca și în cele de la unghii, paraziții fungici se prezintă sub forma filamentelor miceliene caracteristice, drepte sau sinuoase, ramificate, de lungimi diferite, septate în segmente dreptunghiulare, mai abundente sau mai reduse (fig. 3. 1).

În baza examenului microscopic, se poate afirma existența unui dermatofit, fără însă a se putea stabili specia, pentru care este nevoie de cultivarea agentului micotic în chestiune.

În caz de candidomicoză, examenul microscopic al produselor patologice evidențiază celule levurice rotunde sau ovale înmugurite și frecvente pseudomicelii.

Examenul microscopic al perilor parazitați relevă filamente miceliene și artrospori. În keratina pe deplin formată a tijei firului de păr, hifele se

Scanned with OKEN Scanner

diferențiază pentru a forma artrospori. Este foarte probabil ca această diferențiere impusă de condițiile și calitățile keratinei pilare, să faciliteze persistența în păr a parazitului, unul sau mai mulți ani.

În funcție de speciile de fungi, aceștia rămîn situați în tija părului sau erup în exterior.

Primii sînt cunoscuți ca infecții endotrix, iar ultimii — ectotrix.

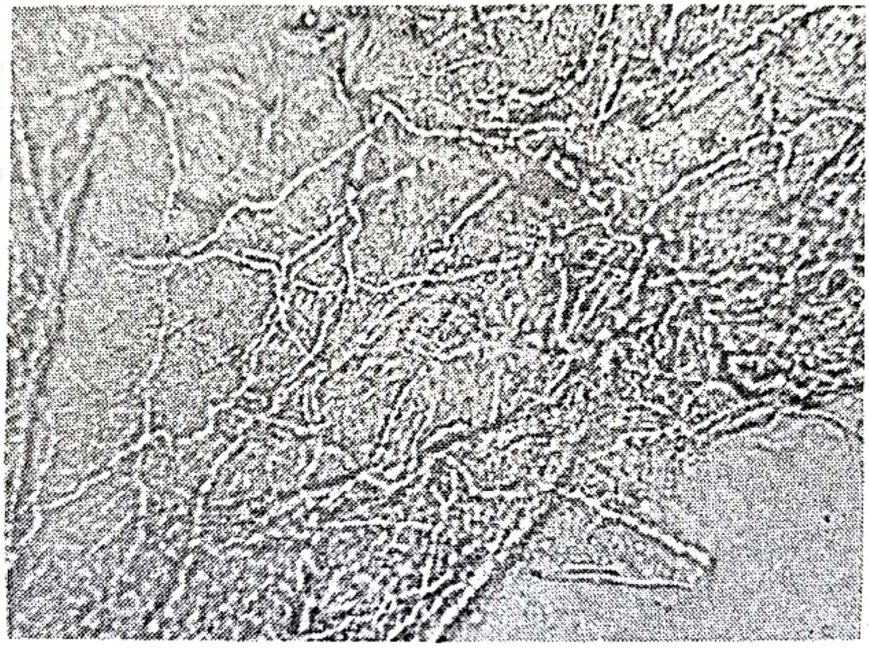


Fig. 3.1. — Filamente miceliene din scuamele de dermatofiție a pielii glabre

Fungii endotrix distrug părul aproape complet, artrosporii umplînd tija firului de păr și dîndu-i aspectul, la microscop, al unui sac plin cu nuci, părul rupîndu-se în mod obișnuit la nivelul sau sub nivelul foliculului pilos. Acest mod de parazitare a părului se întîlnește în tricofiția uscată a pielii capului, perii apărînd umpluți complet cu o masă compactă de artrospori (de 4—5 microni, ∅), uneori așezați în șirag.

În grupul endotrix, o situație aparte o constituie agentul favusului, T. schönleini. În această afecțiune există o dezvoltare fungică redusă în păr, artrosporii se dezvoltă mai rar, perii de favus pot fi mai lungi și totuși infestați pe întreaga lor lungime. În acești peri se întîlnesc tuburi miceliene de mărimi diferite, segmentate inegal dihotomic, sau în lanțuri de dimensiuni variabile. Artrosporii sînt de formă dreptunghiulară, neregulată, așezați ca oasele tarsului. Dacă disocierea s-a făcut cu hidroxid de potasiu 40%, în interiorul firului de păr se văd o serie de bule de aer, de dimensiuni diferite. Variabilitatea, în ce privește invadarea parazitară a părului, explică și simptomatologia clinică a favusului.

Fungii endo-ectotrix se dezvoltă într-o mai mare măsură în afara tijei părului , decît în interiorul său. Părul rămîne în capilomicozele cauzate de dermatofiții zoofili, suficient de robust, păstrînd o lungime de mai mulți milimetri deasupra orificiului folicular.

Parazitarea endo-ectotrix se întîlnește în următoarele situații:

Scanned with OKEN Scanner

— În microsporiile uscate ale pielii capului, la care firele de păr apar înconjurate de o teacă de spori mici, fini, lipiți unul de altul, așezați în mozaic, cu un manșon continuu ce înconjură tija, iar în interior se fixează filamente miceliene. Perii se rup la egală distanță, la cîțiva mm de emergență. Speciile zoofile induc o reacție inflamatorie mai puternică la om.

— Perii infestați de Trichophytoni zoofili pot prezenta la microscop aspecte parazitare sub forma unei teci de spori fini (2—3 microni, ∅), predominent ectotrix, așezați în lanțuri lungi, paralele cu direcția firului de păr, și de filamente miceliene subțiri în jurul părului și în interiorul său. Este o dispoziție de fapt endo-ectotrix, cu un trichophyton microid, care se întîlnește în tricofițiile supurate ale pielii capului și bărbii (T. mentagrophytes asteroides).

— Un al doilea tip de parazitare endo-ectotrix cu megaspori se întîlnește tot în micozele supurate ale bărbii și mustății (T. verrucosum). Perii prezintă filamente miceliene segmentate frecvent, care străbat firul de păr, înconjurat de o teacă de spori mari (6—8 microni), rotunzi, ovalari, așezați neregulat în afara lui.

Orice examen negativ trebuie să fie repetat. Sînt situații în care fungii nu pot fi puși în evidență decît după mai multe examene practicate cu perseverență și minuțiozitate.

Examenul histopatologic, prin fixare și colorare. Examenul histopatologic este foarte puțin utilizat în diagnosticul micozelor superficiale, dar este adesea indispensabil în cel al micozelor profunde și diseminate. El mai poate permite și confirmarea rolului patogen al fungilor oportuniști prin precizarea relațiilor lor cu țesuturile afectate.

Fără a înlocui examenul direct, examenul după fixare și colorare poate fi util în unele cazuri: în eritrasmă, în pitiriazis versicolor, la evidențierea în produșii lichizi și semilichizi ai agenților actinomicozei, criptococozei și altor afecțiuni micotice. Coloratiile cele folosite sînt cele cu albastru de metilen, May-Grünwald-Giemsa și, mai ales, Gram.

Se pot folosi metode selective de colorare a preparatelor micologice, pentru diferențierea hifelor în țesuturi. Sînt mai laborioase și nu cresc numărul identificărilor pozitive pe fragmentele de piele. Coloratia Hotchiss-Mc Manus (PAS), și cea prin impregnare argentică Gömöry pun în evidență în special membranele fungice. Coloratiile se folosesc mai ales la detectarea fungilor în cazul unghiilor cu aspect clinic evident de onicomicoză, dar la care examenul direct și culturile au fost negative. Se folosește coloratia PAS (Hotchkiss-Mc Manus) pentru colorarea preparatelor de fragmente biopsiate, secționările la microtom fiind necesare pentru a obține rezultate satisfăcătoare. Tehnica este folosită și pentru păstrarea în colecție a unor preparate cu paraziți fungici.

Pentru actinomicoză și nocardioză coloratia Gram pune mai bine în evidență filamentele foarte fine ale grăunților, care sînt gram pozitivi. În diagnosticul histoplasmozei, criptococozei și altor micoze profunde se utilizează cu precădere metodele de impregnare argentică - Gömöry-Grocott.

Diagnosticul speciei prin culturi. Culturile sînt de resortul laboratorului de specialitate și sînt indispensabile pentru identificarea majorității speciilor. Dezvoltarea lor poate să fie lentă, pînă la 3 săptămîni și chiar mai mult. Astfel se petrec lucrurile pentru o serie de dermatofiți ca: T. schönlein,

Scanned with OKEN Scanner

T. violaceum, T. verrucosum, T. rubrum, M. ferrugineum. Și unii agenți ai micozelor profunde precum Paracoccidioides brasiliensis, Cladosporium carrionii etc., au, de asemeni, o creștere lentă.

În laboratorul de micologie se folosesc diferite medii de cultură, organice sau sintetice, cel mai frecvent utilizat fiind mediul de probă al lui Sabouraud, care are următoarea formulă originală: glucoză brută 4 g, peptonă granulată 1 g, agar (sau geloză) 2 g, apă distilată 100 g. Acest mediu de probă se pune în tuburi înclinate sau flacoane Erlenmayer, izolarea putîndu-se face și pe plăci Petri, unde se poate realiza o inoculare masivă, dar trebuie avută o grijă mai mare decît cu tuburile test pentru evitarea contaminărilor aeriene.

Temperatura optimă de creștere a dermatofiților este de 20—30°C și cînd este posibil aceasta trebuie să fie și temperatura de incubare. Cînd nu dispunem de condiții adecvate, incubarea va fi făcută la temperatura camerei. Cînd se suspectează prezența T. verrucosum, este bine să se incubeze o serie de tuburi la 37°. Majoritatea dermatofiților vor da naștere unei culturi în 5—14 zile. Unii dintre ei pot fi identificați după numai 3 zile de la inoculare. Culturile nu vor fi însă apreciate ca negative decît după trecerea a 3 săptămîni de la însămînțare.

Dermatofiții nu sînt exigenți în ceea ce privește nevoile lor nutritive. Pentru dezvoltarea lor completă este nevoie de o sursă de azot organic precum peptona sau caseina, care conțin și necesarul de vitamine pentru anumite specii de fungi. Mediile utilizate actualmente pentru izolarea dermatofiților din leziunile clinice constituie echivalentul modern al maltozei sau glucozei peptonate a lui Sabouraud. Pentru a evita contaminarea microbiană în cultură, o serie de medii sînt suplimentate cu telurit de K sau cu antibiotice (Cloramfenicol, Penicilină).

Pentru însămînțarea materialului patologic pe mediile de cultură, perii parazitați, scuamele, materialul unghial etc. vor fi puși pe o lamă de sticlă sterilă și fragmentați în mici particule și apoi însămînțați pe suprafața mediului, în cel puțin 4 puncte și în 4 tuburi spre a avea suficiente șanse de a obține o cultură pozitivă.

În prezent sînt utilizate o serie de variante ale mediului de probă a lui Sabouraud, cum este mediul propus de Emmans: glucoză 20 g, peptonă 10 g, geloză (agar) 20 g, Cloramfenicol 0,5 g, cicloheximide (actidione) 0,5 g, apă distilată 1000 ml.

Sabouraud a propus și alte variante decît mediul de probă, și anume mediul fără glucoză, care este un mediu de conservare ce are avantajul de a întîrzia transformarea pleomorfică a culturilor. Formula sa este: peptonă granulată 3—4 g, agar 2 g, apă distilată 100 ml.

Vanbreusegen recomandă un mediu de conservare fără glucoză și peptonă dar cu 20% pămînt.

Mai amintim mediul lichid al lui Sabouraud, același cu mediul de probă, cu excepția agarului.

Dintre mediile speciale amintim mediul ce conține cartofi și morcovi sau cu cartofi, morcovi și bilă de bou, care favorizează dezvoltarea de chlamidospori caracteristici și abundenți pentru culturile de C. albicans, mediul cu orez, care facilizează apariția organelor de fructificare în culturile de dermatofiți și întîrzie apariția pleomorfismului, mediul cu cereale, ce are calități similare.

Scanned with OKEN Scanner

Mediul Marcelou-Kinti este folosit pentru fermentarea rapidă a zaharurilor. El are următoarea compoziție: geloză 3 g; peptonă 10 g, Bormocresol purpuriu 0,04 g, Cloramfenicol 0,5 g, apă distilată 1000 ml.

Printre numeroasele zaharuri utilizate în proba de fermentație, amintim: glucoza, gelactoza, lactoza, zaharoza, maltoza, rafinoza, trehaloza, din care se prepară soluții 30% cu care se impregnează discurile de hîrtie sugativă.

În momentul executării reacției se pun aceste discuri în tuburi de hemoliză, unde se adaugă un inocul bogat din agentul fungic de testat, pus în

Fig. 3.2. — Cultură de T. rubrum

suspensie cu ser fiziologic, apoi se repartizează la o temperatură de 45°C mediul prealabil topit prin încălzire la o baie marină.

Tuburile astupate sînt puse la etuvă la 37°C timp de 24—48 de ore. În tuburile în care se produce fermentația, mediul se decolorează.

Mediul J. Lodder, modificat de Bastide, este utilizat pentru studiul asimilării zaharurilor și al azotului (auxonograma). El are următoarea compoziție: fosfat monopotasic 1 g, sulfat de amoniu 5 g, sulfat de Mg 0,5 g, geloză 20 g, apă distilată 1000 ml.

În multe țări, prepararea diverselor culturi este foarte mult ușurată, prin existența de medii deshidratate, cărora este suficient să li se adauge cantitatea de apă prescrisă, înainte de a le steriliza și repartiza în tuburi și plăci Petri.

După dezvoltarea culturilor, se trece la identificarea speciei de parazit criptogamic, ținînd seama de timpul de dezvoltare, aspectele macroscopice ale culturii și, mai ales, de morfologia microscopică a organelor de fructificare (fig. 3. 2).

Caracterele macro- și microscopice pot varia considerabil pentru fiecare agent fungic în funcție de natura componenților fiecărui mediu de cultură, de pH, de gradul de umiditate. Modificările sînt reversibile de îndată ce condițiile standard sînt restabilite. De regulă, mediul de referință pentru identificarea speciei este mediul de probă Sabouraud.

Scanned with OKEN Scanner

Mediul Marcelou-Kinti este folosit pentru fermentarea rapidă a zaharurilor. El are următoarea compoziție: geloză 3 g; peptonă 10 g, Bormocresol purpuriu 0,04 g, Cloramfenicol 0,5 g, apă distilată 1000 ml.

Printre numeroasele zaharuri utilizate în proba de fermentație, amintim: glucoza, gelactoza, lactoza, zaharoza, maltoza, rafinoza, trehaloza, din care se prepară soluții 30% cu care se impregnează discurile de hîrtie sugativă.

În momentul executării reacției se pun aceste discuri în tuburi de hemoliză, unde se adaugă un inocul bogat din agentul fungic de testat, pus în

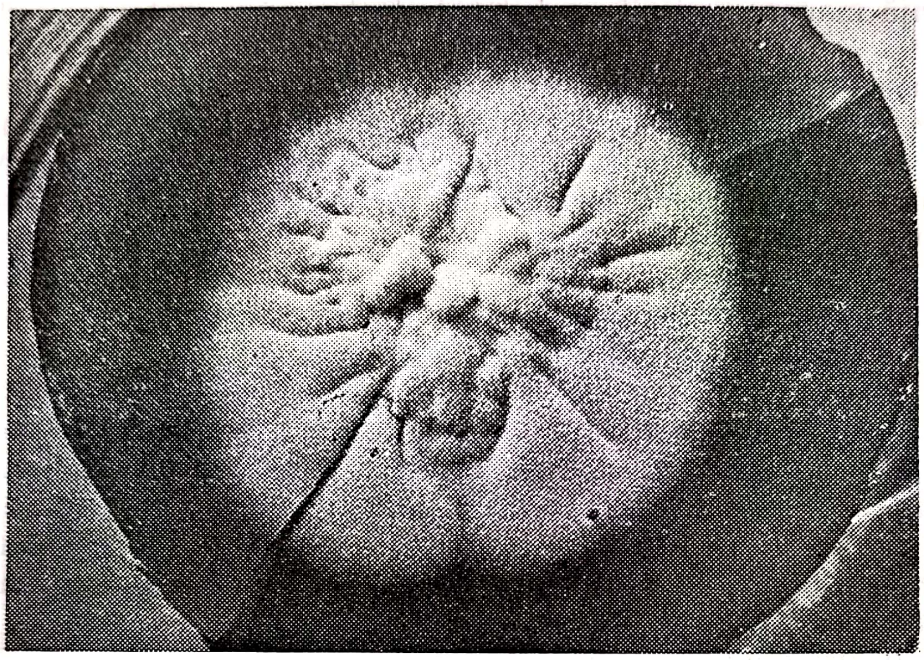


Fig. 3.2. — Cultură de T. rubrum

suspensie cu ser fiziologic, apoi se repartizează la o temperatură de 45°C mediul prealabil topit prin încălzire la o baie marină.

Tuburile astupate sînt puse la etuvă la 37°C timp de 24—48 de ore. În tuburile în care se produce fermentația, mediul se decolorează.

Mediul J. Lodder, modificat de Bastide, este utilizat pentru studiul asimilării zaharurilor și al azotului (auxonograma). El are următoarea compoziție: fosfat monopotasic 1 g, sulfat de amoniu 5 g, sulfat de Mg 0,5 g, geloză 20 g, apă distilată 1000 ml.

În multe țări, prepararea diverselor culturi este foarte mult ușurată, prin existența de medii deshidratate, cărora este suficient să li se adauge cantitatea de apă prescrisă, înainte de a le steriliza și repartiza în tuburi și plăci Petri.

După dezvoltarea culturilor, se trece la identificarea speciei de parazit criptogamic, ținînd seama de timpul de dezvoltare, aspectele macroscopice ale culturii și, mai ales, de morfologia microscopică a organelor de fructificare (fig. 3. 2).

Caracterele macro- și microscopice pot varia considerabil pentru fiecare agent fungic în funcție de natura componenților fiecărui mediu de cultură, de pH, de gradul de umiditate. Modificările sînt reversibile de îndată ce condițiile standard sînt restabilite. De regulă, mediul de referință pentru identificarea speciei este mediul de probă Sabouraud.

Scanned with OKEN Scanner

Examenul pentru identificarea speciei începe cu studiul caracterelor macroscopice ale culturii, aspectul suprafeței culturii (glabră, granulară, pufoasă, ceroasă etc.), al culorii (crem, oranj, violaceu etc.). Caracterele respective n-au decît o valoare relativă. Pentru identificarea de certitudine hotărîtoare este studierea morfologiei microscopice. Un fragment de cultură examinat la microscop permite o edificare rapidă dacă este vorba de un dermatofit (filamente miceliene septate și organe de fructificare caracteristice) sau de o levură (cu celule înmugurite și pseudomicelii).

Vom descrie succint cîte o specie mai caracteristică din cele trei genuri de dermatofiți: Microsporum canis, Trichophyton mentagrophytes asteroides și Epidermophyton floccosum.

Astfel, M. canis prezintă microcondii nu prea abundente, dar în schimb foarte numeroase macrocondii în formă de suveică, septate la distanță egală.

T. mentagrophytes asteroides prezintă numeroase aleurii piriforme sau ovoide, dispuse în ciorchine sau în acladium de o parte și de alta a filamentului micelian, fusuri relativ numeroase, cilindrice sau în formă de franzelă cu 4—6 septuri, cîteodată rari chlamidospori.

E. floccosum prezintă un miceliu septat și ramificat dihotomic fără microcondii, dar cu numeroase macrocondii, cu morfologie variabilă, unele în formă de măciucă dispuse în buchete ca bananele, 2—8 la un loc și cu prezența de chlamidospori. Identificarea speciei de levuri prin examinarea unui fragment de cultură la microscop nu este, în general, posibilă. Pentru aceasta se recurge la un mijloc de identificare precum filamentația rapidă, prin punerea la un loc a unei suspensii de levuri de studiat și 1 ml de ser sanguin, care se mențin $2^1/_2$ ore la 37°C, după care, la examenul microscopic se observă apariția unei filamentații la cele mai multe celule levurice, caracteristică la C. albicans.

Alte mijloace de identificare a speciei de Candida constă în cultivarea levurei pe mediu cu cartof, morcovi și bilă de bou, în atare condiții apariția de chlamidospori este specifică pentru C. albicans și, de asemenea, metoda de fermentație și asimilare a zaharurilor (auxonogramă) și de utilizare a azotului.

Laboratoarele specializate dispun și de alte tehnici de identificare precum mediile cu hidrolizat acid de cazeină, cu sau fără vitamine, cu histidină pentru identificarea unor specii de dermatofiți, teste care nu sînt însă de uz curent.

În micologie se poate practica și *antibiograma*, fie după metoda difuzimetrică, fie prin teste de contact. O variantă a testului de contact constă în însămînțarea produselor patologice pe mediul Sabouraud căruia i s-a adăugat substanța antifungică de testat în concentrații crescînde. Inhibiția este apreciată în raport cu tubul martor, în care mediul de cultură nu conține substanța antifungică folosită.

Fluoroscopia cu lampa Wood. Încă din 1923 s-a descoperit că părul infestat cu anumiți dermatofiți produce o fluorescență caracteristică la radiația U.V. trecută prin filtrul Wood. Utilizabile sînt majoritatea surselor de radiații U.V. Aceste filtre ce conțin în principal silicat de bariu transmit adiațiile cu o lungime de undă de 365 nanomicroni. Fluorescența este relervată numai într-o cameră obscură.

Tehnica în chestiune a constituit un important pas înainte în micologia medicală. Trebuie relevat însă că numai unii dintre dermatofiții capabili de a invada părul pot induce fenomenul fluorescenței. Între aceștia se numără

Scanned with OKEN Scanner

speciile de Microsporum (Audouini, ferrugineum și canis). Perii infestați cu acești dermatofiți produc la lampa Wood o fluorescență verde, vie, strălucitoare.

Numai porțiunile pe deplin invadate ale tijei dezvoltă fluorescență.

În infecțiile recente sau în zonele de extensie este posibil ca porțiunea fluorescentă a părului să nu fi părăsit foliculul spre a fi detectată. Pentru aceasta se poate spune că un examen pozitiv la lampa Wood este concludent, în timp ce un examen negativ nu este la fel de categoric, el trebuie completat cu un examen microscopic amănunțit.

Trichophyton schönleini determină constant o fluorescență verde palidă a părului infestat. Se mai pot observa scuame verzui-fluoroscente în pitiriazisul versicolor și roșu coral în eritrasmă. Metoda fluorescopică dă indicații utile pentru aprecierea extensiei pitiriazisului versicolor în afara zonelor atinse clinic și permite a repera grație luminiscenței roșu coral localizările neobișnuite ale eritrasmei. Trebuie menționat că perii tratați recent cu alcool iodat și alte substanțe antifungice nu sînt fluorescenți. Părul parazitat rămîne fluorescent și după ce fungul nu mai este viu. Fungii care cresc în cultură nu produc fluorescență.

Natura și substratul acestui fenomen nu sînt pe deplin cunoscute, atribuindu-se unei substanțe produse de interacțiunea dintre păr și fung, cu apariția unui produs de hidroliză al keratinei, în acest sens avansîndu-se ideea unei pteridine; această tehnică constituie nu mijloc foarte util în controlul epidemiologic al unor colectivități de copii, ce permite depistarea unor focare de microsporie, luminiscența verde evidențiind prezența agentului micotic chiar cînd un singur fir de păr este parazitat. De asemeni, reprezintă o metodă de examinare rapidă a contacților și de detectare a infecțiilor subclinice și de urmărire a pacienților individuali.

Corect executat și interpretat, testul de fluorescență este destul de specific, cu precădere în microsporie. Absența fluorescenței este rară în această capilomicoză. Există și posibilitatea unor surse de eroare (aplicații de unguente cu extracte petroliere ce produc o fluorescență albastră sau purpurie, obscuritatea insuficientă a camerei în care este examinat pacientul etc.).

Inocularea experimentală. Spre a stabili patogenitatea unui dermatofit, se face de obicei la cobai și șoarecele alb, pe spate și pe flancuri, după ce zonele respective au fost depilate și ușor frecate. Se aplică o mică cantitate din cultura de dermatofit și se acoperă cu leucoplast. Rezultatele inoculării se observă după 5—15 zile, inocularea pozitivă relevîndu-se prin apariția unei leziuni herpetiforme și cu eventuala parazitare a perilor.

Inocularea experimentală este importantă în domeniul cercetării, dar joacă un rol foarte limitat în diagnosticul micozelor. Inocularea unor fungi dimorfi permite și obținerea unei forme parazitare (levuri) mai ușor de identificat decît forma saprofită filamentoasă care poate să fie lipsită de organe de fructificare.

3.3. DERMATOFIȚIILE

Afecțiunile produse de dermatofiți îmbracă următoarele forme clinice:

1. *Dermatofițiile pielii glabre* sau *epidermofițiile*. Acest ultim termen, cel mai uzitat de altfel, este impropriu, deoarece cele mai multe dintre spe-

Scanned with OKEN Scanner

ciile de dermatofiți ce le determină (exceptînd Epidermophyton floccosum) nu fac parte din genul Epidermophyton. În această categorie de micoze cutanate intră, acceptînd denumirea latină mai corectă, următoarele localizări:

a) Tinea pedis (epidermofiția picioarelor)
b) Tinea cruris (epidermofiția inghinală)
c) Tinea manum (epidermofiția mîinilor)
d) Tinea corporis sau circinata (herpesul circinat)
e) Tinea imbricata (Tokelau)

2. *Onicomicozele* provocate de dermatofiți (Tinea unguium).

3. *Pilomicozele superficiale*. În acest tip de manifestări sînt cuprinse: Tinea capitis și Tinea barbae (dermatomicozele uscate ale bărbii și mustății la bărbatul adult).

În subgrupul capilomicozelor pielii capului se disting schematic următoarele varietăți:

— Manifestările de tipul Tinea tondanta (microsporiile și tricofițiile uscate ale copilăriei, tricofiția cronică a adultului).

— Favusul sau Tinea favosa. Ca manifestări particulare amintim: dermatofițiile sprîncenelor care sînt de regulă secundare unui focar din pielea capului sau de pe pielea glabră și dermatofițiile blefaro-ciliare (Tinea ciliorum) — foarte rare.

4. *Dermatofiții profunde inflamatorii* în care intră formele acute supurate ale pielii capului (Kerion Celsi, sicozis parazitar, foliculite agminate) și dermatofițiile profunde cronice (granulomul tricofitic Majjchi, dermatofiția foliculară și perifoliculară granulomatoasă (Wilson), dermatofiția granulomatoasă extensivă și cea în focare diseminate, micetomul dermatofitic.

5. Dermatofitide (micide) — erupții cu morfologie diversă, de natură alergică secundare unor focare dermatofitice inflamatorii.

3.3.1. ETIOLOGIE

Înainte de descrierea clinică a manifestrilor enumerate mai sus, ne vom ocupa de agenții etiologici incriminați, de natura, structura și încadrarea acestor fungi patogeni, în grupul dermatofiților, ca și de cîteva aspecte privitoare la studiile de laborator ale dermatomicozelor.

Prin definiție, dermatofiții includ toți fungii care determină boli prin invadarea pielii, dar în practică există tendința de a restrînge termenul la fungii care cauzează leziuni herpetiforme. Ei au proprietatea de a se adapta la condițiile mediului ambiant și la om și animale.

Speciile patogene de dermatofiți ce provoacă aceste îmbolnăviri aparțin, în baza clasificării botamice, următoarele genuri de paraziți micotici: Trichophyton, Microsporum și Epidermophyton. Acești fungi patogeni, caracterizați prin marea lor keratinofilie, alcătuiesc un grup unitar, ce prezintă o serie de proprietăți biologice comune. Ei atacă de obicei pielea, părul și unghiile, gazda lor obișnuită putînd fi omul, animalele și, mai rar, solul (antropofili, zoofili, geofili, denumiri ce le-au fost conferite oarecum arbitrar). Dermatofiții strict adaptați la viața parazitară nu se întîlnesc în stare saprofită. Este vorba, între alții, de T. violaceum, M. audouini, T. interdigitale, T. rubrum, E. floccosum, despre care se crede că ar fi abandonat viața

Scanned with OKEN Scanner

saprofită pe care au avut-o anterior. Dermatofiţii zoofili şi geofili au devenit patogeni pentru om la o dată mai recentă decît cei antropofili. Ei provoacă, de regulă, leziuni inflamatorii, se dezvoltă uşor pe numeroase substrate naturale, artificiale sau mixte şi sînt foarte bogaţi în organe de fructificare. Majoritatea fungilor patogeni pentru animale (dermatofiţii, Candida, Aspergillus, Cryptococus, Madurella etc.), aparţin deuteromicetelor, clasă ce cuprinde un mare număr de fungi purtători de conidii. Prin variate mijloace s-a dedus că majoritatea acestor fungi se bazează numai pe reproducerea asexuată. Din cauză că la aceşti paraziţi criptogamici nu s-a reuşit a se descoperi decît un mod de reproducere asexuat, imperfect, au fost denumiţi fungi imperfecţi sau hifomicete. Gentles şi colaboratorii au descris la unii dermatofiţi şi o reproducere sexuată, care permite a-i încadra în ascomicete. În viaţa parazitară, în scuame, unghii şi fire de păr, dermatofiţii se prezintă sub formă vegetativă de filamente miceliene sau hife, şi de artrospori. În scuame şi lamele unghiale, filamentele miceliene sînt prezente în număr mare, drepte, sinuoase, ramificate, de lungimi diferite, abundente, dar fără prezenţa de artrospori. În firele de păr parazitate, examenul microscopic arată, ca elemente fungice, în special artrospori, deosebit de evidenţi şi de profunzi. Într-adevăr, în urma septării filamentelor miceliene, particulele care rezultă se separă unele de altele, se rotunjesc şi iau aspectul de artrospori. Aceşti artrospori pot rămîne mult timp în şirag, în lanţuri de spori mici, cuboidali cu perete îngroşat, care se dezarticulează la maturitate. Producerea artrosporilor caracterizează faza parazitară de împrăştiere a infecţiei dermatofitice.

În culturi, ca saprofiţi, dermatofiţii formează micelii profunde pe care iau naştere, pe cale asexuată, o varietate de organe de reproducere, aparate sporifere, de fructificare, de diferite tipuri şi anume:

— Macrocondii sau fusuri, elemente fuziforme, care se dezvoltă la capătul unui filament micelian sau pe una din laturile sale. Fusurile au capătul liber ascuţit sau rotunjit, sînt izolate sau grupate pe o ramură micelială, fiecare fus fiind septat în mai multe loji.

— Microcondii sau aleurii, elemente celulare mici, rotunde, ovoide sau fuziforme, legate de micelii printr-un mic pedicul. Sînt izolate sau dispuse „în spic“ sau „în ciorchine“. La unele specii de dermatofiţi sînt numeroase, formînd un depozit făinos, la suprafaţa culturii (aleuron = făină).

— Chlamidosporii, des întîlniţi, sînt formaţiuni voluminoase, rotunde, cu citoplasma densă, cu membrana celulară groasă, cu dublu contur refringent. Ei sînt aşezaţi fie la capătul filamentelor miceliene (clamidospori terminali) sau, de-a lungul acestor filamente (clamidospori intercalari) etc. Miceliile din culturi pot prezenta la microscop structuri vegetative diferite „în rachetă“ sau „spirală“, în „coarne de cerb“, în „candelabre favice denticulate“ aspecte valoroase în determinarea identităţii fungilor. Clasificarea botanică a dermatofiţilor în trei genuri: Trichophyton, Microsporum şi Epidermophyton s-a făcut în funcţie de aspectul macrocondiilor. Astfel, macrocondiile de Trichophyton sînt fuziforme, alungite, în formă de franzelă, cu extremităţi rotunjite, cu pereţii netezi, avînd obişnuit 4—6 loji.

Genul Trichophyton cuprinde următoarele specii antropofile: *T. violaceum* întîlnit în tricofiţia uscată a pielii capului, în tricofiţia cronică a adultului, în unele onicomicoze ca şi în granulomul dermatofitic; *T. tonsurans* întîlnit în tricofiţia uscată a pielii capului, herpes circinat, dermatofiţia picioa-

Scanned with OKEN Scanner

relor, onicomicoză; *T. schönleini* întîlnit în favus, herpes circinat, onicomicoze, dermatofiții profuze; *T. soudanense* care poate provoca tricofiție uscată a pielii capului, herpes circinat, tinea pedis, onicomicoză; T. mergini poate produce herpes circinat, Kerion, onicomicoză; *T. yaoundei* poate provoca tricofiție uscată a pielii capului; *T. concentricum* provoacă Tokelau și onicomicoză; *T. interdigitale* poate determina tinea pedis, manum, onicomicoză, herpes circinat, onicomicoză; *T. rubrum* determină tinea pedis, manum, onicomicoze, eczema marginatum, foliculite ale gambelor, dermatofiții profuze, Kerion; *T. rodhaini* produce herpes circinat și tinea pedis.

Ca specii zoofile ale Trichophyton-ului citäm: *T. verrucosum* care poate provoca Kerion, eczema marginatum, herpes circinat, onicomicoză; *T. mentagrophytes asteroides* zoofil și geofil care poate provoca kerion, tinea cruris, Tinea pedis, manum, herpes circinat și onicomicoză; *T. quinckeanum* care poate determina favus, herpes circinat, tricofiție inflamatorie. Mai amintim T. equinum și T. erinacei.

Dintre tricophytonii geofili citäm *T. sinii* ce poate provoca kerion și herpes circinat; *T. Ajelloi* ce dă rare cazuri de herpes circinat și *T. terestre* ce poate determina rare cazuri de granulom tricofitic.

Genul Microsporum prezintă macroconidii fuziforme, cu extremități ascuțite, cu 5—20 sau chiar mai multe septări, cu pereți groși crenelați, rugoși, granuloși, cu proeminențe asemenea tuberculilor.

Dintre speciile de Microsporum antropofile citäm: *M. audouini*, *M. ferrugineum*, *M. langeroni*, *M. rivalieri* și *M. distortum*, care produc de obicei microsporie a pielii capului și herpes circinat. Ca specii zoofile consemnäm *M. canis* care provoacă frecvent mici epidemii de microsporie, herpes circinat, rar manifestri inflamatorii sau onicomicoze, *M. nanum* ce poate determina herpes circinat și microsporie inflamatorie de tip Kerion.

M. persicolor este întîlnit în herpes circinat iar ca specie geofilă, *M. gypseum* ce poate provoca manifestări de tip Kerion și sicozis al bărbii, herpes circinat, tinea cruris, pedis, manum.

În ceea ce privește *Epidermophyton-ul*, acesta prezintă macrocondii piriforme sau ovale, mai lărgite, umflate și rotunjite în măciucă spre polul distal, cu peretele gros și neted și cu mai mult de 4 septuri. Sînt dispuse în buchete de 5—8 elemente, ca bananele. Există o singură specie, *E. floccosum*, ce poate provoca tinea pedis, cruris, onicomicoză.

Dermatofiții se cultivă ușor pe medii artificiale, ce conțin o sursă de azot, cei mai mulți dezvoltînd caracterele micro- și macroscopice, după care sînt clasificați.

Mulți cercetători au încercat să reproducă forma parazitară in vitro dar fără succes.

O serie de achiziții recente, privind starea perfectă sau statusul sexual al dermatofiților și fungilor keratinofilici înrudiți, au adus contribuții foarte utile în ce privește clasificarea mai corectă, științifică a majorității acestor fungi.

Reproducerea sexuată a dermatofiților implică formarea de spori după fuzionarea nucleilor; s-a relevat că ea este heterotalică, necesitînd două tulpini distincte pentru împerechere și că în contrast cu ce se petrece la animalele și plantele superioare, agenții fungici sînt haploizi și meioza are loc secundar și nu anterior fuziunii celulelor sexuale, a gameților.

Scanned with OKEN Scanner

Această reproducere nu are decît o asemănare incompletă cu starea „perfectă".

Reproducerea sexuată survine în majoritatea cazurilor foarte rar pe medii artificiale, ea apărînd mai degrabă în condiții apropiate de cele ale creșterii saprofite, naturale, pe pămînt nesteril și pe substrat keratinic. În acest scop se utilizează tehnica „momelii cu păr" care constă în plasarea părului într-o cutie Petri. Fungii care cresc din pămînt și vor coloniza părul sînt, în mod normal, keratinofilici și pot fi ulterior izolați pe mediul cu agar. Astfel, Nanizzi, Griffini, Stockoole și alții cu descris la unii dermatofiți o formă de reproducere sexuată, care permite să-i încadrăm în ascomiceți. Astfel de forme perfecte (sexuale) a M. gypseum este Nannizia incurvata, a T. Agelloi este Arthroderma uncinatum, cea a T. mentagrophytes Arthroderma benhamiae.

3.3.2. MANIFESTĂRI CLINICE ALE DERMATOFIȚIILOR PIELII GLABRE

Tinea pedis (epidermofiția picioarelor). Epidermofiția plantară este cea mai frecventă epidermofiție. Incindența sa în rîndul populației se ridică la 16%, iar la adult atinge 30—50%. Printre mineri, muncitorii din industria cauciucului și oameni de serviciu poate atinge 75% din colectivitate.

Epidermofiția plantară constituie peste 80% din cazurile de micoze ale acestei regiuni, restul fiind reprezentate de candidomicoze și eritrasmă.

Etiologie. Tinea pedis dermatofitică este cauzată de trei specii de dermatofiți: T. rubrum în aproape 60% din cazuri, apoi T. mentagrophytes interdigitale și, în mai mică măsură, de E. floccosum. Alte specii sînt întîlnite mult mai rar. Frecvența implicației T. rubrum explică și caracterul foarte rebel al multor manifestări de Tinea pedis.

În cca 12% din cazuri se pot întîlni infestări mixte, combinate cu Tinea pedis.

Epidemiologie și patogenie. Tinea pedis este răspîndită în toate continentele, la ambele sexe, îndeosebi la vîrsta adultă. Este considerată ca o pedeapsă a civilizației, a portului pantofilor, a încălțămintei mai puțin permeabile, a ciorapilor din material sintetic, ce favorizează transpirația locală, împiedicînd evaporarea, fapt pentru care are cea mai ridicată morbiditate în mediul urban. Așa se explică de ce această manifestare micotică este foarte rară la popoarele primitive, care merg descălțate. Se consideră că umezeala și căldura ce sînt constante în spațiile interdigito-plantare, în condițiile portului încălțămintei, reprezintă un important factor favorizant. Cea mai accentuată umezeală și frecare există în spațiul al IV-lea, între degetele 4 și 5 ale piciorului, unde contactul este mai strîns, din cauza presiunii încălțămintei, fapt ce explică afectarea cea mai frecventă și primară a acestei regiuni de către agenții micotici.

În climatul cald tropical, la cei care poartă pantofi, se întîlnește și cea mai ridicată incidență a bolii. Și munca la temperaturi înalte crește frecvența acestei dermatomicoze. Fiind favorizată la transpirația locală, această manifestare se întîlnește mult mai des în anotimpul călduros și la persoane care fac eforturi fizice.

Scanned with OKEN Scanner

Transpirația abundentă a cărei evaporare este împiedicată, descompunerea alcalină a sudorii duc la macerarea stratului cornos al epidermului și favorizează grefarea și proliferarea dermatofiților.

Transmiterea se poate face direct de la bolnav al omul sănătos, dar mai ales indirect (prin folosirea de ciorapi, încălțăminte, prosoape de la cei cu epidermofiție).

Condiții favorizante de răspîndire a acestei epidermofiții sînt create de folosirea în comun a băilor, a bazinelor de înot, a ștrandurilor, a sălilor de sport, această dermatomicoză fiind numită și boala atleților sau „picior de atlet".

Boala este favorizată, îndeosebi, de expunerile frecvente și prelungite la agenții infectanți. S-a relevat că agenții patogeni de acest tip pot trăi și chiar prolifera pe podeaua din lemn umedă, pe podeaua și pereții bazinelor de înot, în pielea încălțămintei, pe ciorapii incomplet sterilizați, în prești, covoare și chiar în apa de baie, de unde s-au putut obține culturi de aceste tipuri de paraziți vegetali.

Soluțiile de continuitate la acest nivel al tegumentului precum rosăturile, macerația, traumatismele, diferite dermite locale provocate de acțiunea sensibilizantă a încălțămintei, facilitează infecția dermatofitică. Deși afecțiunea are predilecție pentru vîrsta adultă, nici copiii nu sînt indemni față de această epidermomicoză.

Condițiile favorizante de răspîndire au făcut să crească incidența epidermofitiei plantare și printre copii.

Simptomatologie. Se cunosc trei forme clinice mai importante ale bolii: a) forma dishidrozică veziculoasă; b) forma intertriginoasă, și c) forma scuamoasă hiperkeratozică.

a) *Forma dishidrozică veziculoasă* este cea mai supărătoare pentru bolnav, cea mai des întîlnită în spital, dar nu cea mai frecventă. Leziunile sînt discrete, cu descuamări, fisuri și ușoare macerări, cu un placard unic la un picior, ca apoi să se întindă la ambele picioare. Erupția eritemato-veziculoasă are o evoluție excentrică, cu multiple placarde, cu contur relativ policiclic, cu sediul pe laba piciorului, în spațiile interdigito-plantare. O localizare de predilecție este bolta plantară. Leziunile se întîlnesc și pe marginile picioarelor în sens anterolateral, submaleolar și retromaleolar. Poate fi cuprinsă uneori și fața dorsală a picioarelor. Procesul inflamator poate, în unele cazuri, să ia un aspect violent, însoțit de edem, leziuni de aparență buloasă, mergînd pînă la incapacitate funcțională. Agravarea survine în anotimpul cald. Această formă este produsă cel mai adesea de T. mentagrophytes interdigitale. Forma dishidrozică se poate asocia cu o dishidroză palmară cu manifestări de sensibilizare la distanță, mai rar cu prezența de filamente miceliene.

b) *Forma intertriginoasă* este comună, extrem de răspîndită, datorită în special T. rubrum. Afectează cu precădere spațiile interdigitale, unde epidermul este macerat, albicios, cu suprafețe roșietice, umede și fisuri dureroase. La periferia zonelor macerate se pot întîlni vezicule dishidrozice. Erupția poate cuprinde regiunea plantară și chiar fața dorsală. Forma intertriginoasă este cronică, ea putînd lua un aspect dishidrozic mai ales în timpul verii (fig. 3.3).

c) *Forma uscată, scuamoasă, hiperkeratozică*, predominent cronică și rebelă la tratament, ia aspectul de focare izolate cu localizare în regiunea plantară, pe marginile tălpilor, pe călcîie etc. Zonele afectate sînt acoperite cu scuame fine sau hiperkeratozice, cu epiderm îngroșat, fisuri dureroase

Scanned with OKEN Scanner

Această formă este datorită cel mai adesea T. rubrum (fig. 34). Cînd piciorul este cuprins în întregime, extensiv, cu interesarea și a feței dorsale, se folosește denumirea de „picior încălțat cu mocasini". Infecțiile cu T. rubrum prezintă interesarea și la nivel anogenital, pe fese etc. Onicomicoza este frecventă. Dacă erupției micotice i se asociază o hiperhidroză, leziunile sînt mai severe.

Fig. 3.3. — Tinea pedis intertriginoasă

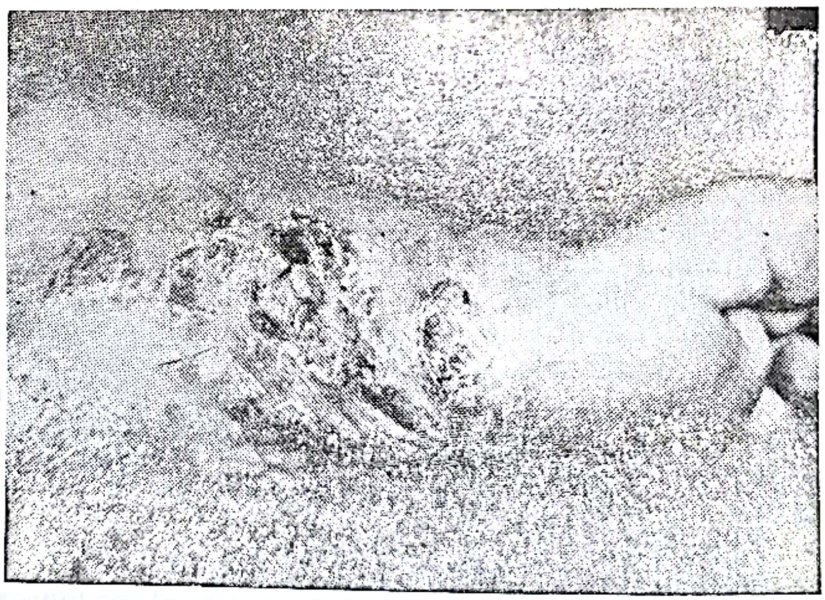


Fig. 3.4. — Tinea pedis formă uscată hiperkeratozică

Hiperhidroza pare a fi uneori secundară infecției fungice, ameliorîndu-se după terapia antifungică. Erupția fungică se poate secundar infecta cu un stafilococ care agravează simptomatologia.

Diagnosticul diferențial al formei dishidrozice se face cu o eczemă dishidrozică microbiană, endogenă, de contact (la coloranții din ciorapi, la

Această formă este datorită cel mai adesea T. rubrum (fig. 34). Cînd piciorul este cuprins în întregime, extensiv, cu interesarea și a feței dorsale, se folosește denumirea de „picior încălțat cu mocasini". Infecțiile cu T. rubrum prezintă interesarea și la nivel anogenital, pe fese etc. Onicomicoza este frecventă. Dacă erupției micotice i se asociază o hiperhidroză, leziunile sînt mai severe.

Fig. 3.3. — Tinea pedis intertriginoasă

Fig. 3.4. — Tinea pedis formă uscată hiperkeratozică

Hiperhidroza pare a fi uneori secundară infecției fungice, ameliorîndu-se după terapia antifungică. Erupția fungică se poate secundar infecta cu un stafilococ care agravează simptomatologia.

Diagnosticul diferențial al formei dishidrozice se face cu o eczemă dishidrozică microbiană, endogenă, de contact (la coloranții din ciorapi, la

Scanned with OKEN Scanner

cauciuc sau pielea ce intră în componența pantofilor). Dishidroza neparazitară nu se însoțește în general de leziuni intertriginoase și este adesea localizată la mîini.

Forma hiperkeratozică pune problema diferențierii de o eczemă hiperkeratozică și mai rar de un psoriazis plantar. Cît privește forma intertriginoasă, aceasta poate fi confundată cu o candidomicoză, care este mai des localizată însă la mîini, unde interesează mai ales spațiul al treilea interdigital (micoza celui de al treilea spațiu). Eritrasma se deosebește prin examen micologic și examen cu lampa Wood, cu prezența fluorescenței roșu-coral.

Copiii prezintă mai rar Tinea pedis, mai frecvent dermatite infecțioase microbiene la mai multe degete, bilateral și simetric, mai ales în zona mediană a picioarelor.

La femei, diagnosticul diferențial se mai poate face cu descuamările și formațiunile cornoase interdigitale, din spațiile 3 și 4, ce apar din cauza purtării de pantofi strîmți. Examenul micologic lămurește diagnosticul.

Profilaxie. Se va evita împrumutul obiectelor de încălțăminte, al ciorapilor, al prosoapelor. Folosirea dușurilor și băilor personale, a papucilor din baie, uscarea atentă și pudrarea spațiilor interdigitale și plantare, au șanse mari de a preveni infecțiile micotice. Este de recomandat evitarea purtării ciorapilor din fibre sintetice, reducerea transpirației ce favorizează dezvoltarea dermatofiților prin pudre și loțiuni antisudorale. În cazul unor epidermofiții plantare familiale se vor trata și cazurile incipiente.

Tratament. Tinea pedis este printre micozele superficiale cele mai tenace, cu tendință marcată la recidive. Un tratament local cu pomada Dubreuilh și alcool iodat 1% sau cu un derivat de Imidazol (Clotrimazol) sau cu Tolnaftat în aplicații minuțioase de 2 ori pe zi, timp de 2—3 luni este suficient în majoritatea cazurilor. În formele rebele, extensive și cu interesarea unghiilor, este absolut necesară asocierea tratamentului general cu Griseofulvină 15—20 mg/kg/zi sau Ketoconasol în doză pe 200 mg/zi.

Tinea cruris (sin. eczema marginatum, epidermofiția inghinală sau genito-crurală.)

Etiologie. Dermatofiții implicați în această dermatomicoză sînt aceiași ca în Tinea pedis, cu predominența T. rubrum, după care vine E. floccosum T. mentagrophytes interdigitale, fiind mai rar întîlnit. Alți dematofiți au fost izolați excepțional.

Incidență și epidemiologie. Epidermofiția genito-crurală reprezintă 10—12% din totalul dermatofițiilor. Este răspîndită în întreaga lume, îndeosebi la persoanele adulte, expuse unor condiții de căldură și umiditate ridicate. Este mai frecventă la bărbat. În țările cu climat temperat este o micoză comună, cu incidență mai mare în mediul urban.

O cauză favorizantă o constituie transpirația locală abundentă, fapt ce explică localizarea de predilecție a acestei manifestări la marile plici, ca și exacerbarea crescută a erupției și incidența sporită în sezonul cald. Contagiozitatea sa este moderată. Pot apare focare epidemice restrînse mai ales în colectivități închise de tineret. Transmiterea pe cale sexuală ca și contaminarea interconjungală este posibilă, dar rară. Frecventarea băilor publice, a bazinelor de înot, a ștrandurilor, favorizează transmiterea acestei boli.

Cel mai probabil, transmiterea se face ca urmare a schimbului de prosoape și lenjerie.

Scanned with OKEN Scanner

Nu rareori se asociază cu Tinea pedis, focarul plantar fiind de obicei cel inițial.

Dintre micozele inghinale, epidermofiția reprezintă aproape 50% din totalul manifestărilor fungice, a doua ca frecvență este eritrasma cu un coeficient de aproape 40%, iar restul este constituit din candidomicoza inghino-crurală.

Fig. 3.5. — Tinea cruris (Eczema marginatum Hebra)

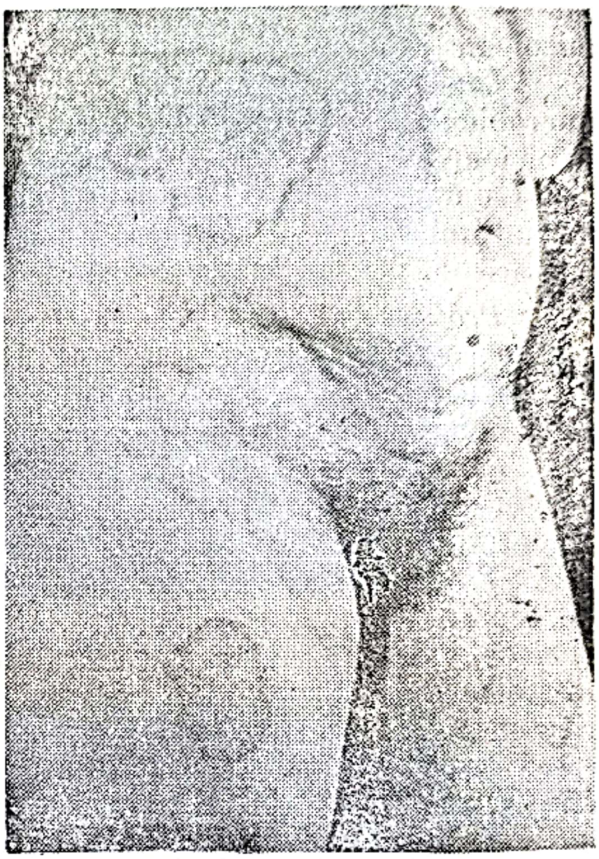


Fig. 3.6. — Rubrofiție în placarde mari diseminate

Simptomatologie. Localizarea de predilecție este partea superioară a feței interne a coapsei. La început îmbracă aspectul unei plăci eritematoase, rotunde, ușor reliefate, cu extindere progresivă periferică, acoperită de mici vezicule și scuame, ce ajunge curînd la mărimea unui pod de palmă. Depășește apoi plica inghinală în partea superioară, iar în cea internă se întinde spre scrot și anus. Limita placardului este vag policiclică, ușor proeminentă, veziculoasă, mai activă, de unde și denumirea de „eczema marginatum", în timp ce partea centrală involuează și dobîndește o nuanță brun-cenușie. Uneori întreaga suprafață este zemuindă, roșietică, alteori placardul este mai uscat, cu descuamație furfuracee. De cele mai multe ori se întinde și în partea opusă, realizîndu-se focare bilaterale, dar neegale ca formă și dimensiuni (fig. 3.5). Cînd leziunile sînt unilaterale, este interesată mai des coapsa stîngă.

În apropierea placardelor principale se observă adesea focare secundare.

Epidermofiția inghino-crurală se poate însoți de manifestări cu aceeași etiologie la nivelul marilor plici (axilare, submamare etc.) eventual pe palme și plante, focarele putînd semăna cu cele de herpes circinat (fig. 3.6). Asemenea

Nu rareori se asociază cu Tinea pedis, focarul plantar fiind de obicei cel inițial.

Dintre micozele inghinale, epidermofiția reprezintă aproape 50% din totalul manifestărilor fungice, a doua ca frecvență este eritrasma cu un coeficient de aproape 40%, iar restul este constituit din candidomicoza inghino-crurală.

Fig. 3.5. — Tinea cruris (Eczema marginatum Hebra)

Fig. 3.6. — Rubrofiție în placarde mari diseminate

Simptomatologie. Localizarea de predilecție este partea superioară a fetei interne a coapsei. La început îmbracă aspectul unei plăci eritematoase, rotunde, ușor reliefate, cu extindere progresivă periferică, acoperită de mici vezicule și scuame, ce ajunge curînd la mărimea unui pod de palmă. Depășește apoi plica inghinală în partea superioară, iar în cea internă se întinde spre scrot și anus. Limita placardului este vag policiclică, ușor proeminentă, veziculoasă, mai activă, de unde și denumirea de „eczema marginatum", în timp ce partea centrală involuează și dobîndește o nuanță brun-cenușie. Uneori întreaga suprafață este zemuindă, roșietică, alteori placardul este mai uscat, cu descuamație furfuracee. De cele mai multe ori se întinde și în partea opusă, realizîndu-se focare bilaterale, dar neegale ca formă și dimensiuni (fig. 3.5). Cînd leziunile sînt unilaterale, este interesată mai des coapsa stîngă.

În apropierea placardelor principale se observă adesea focare secundare. Epidermofiția inghino-crurală se poate însoți de manifestări cu aceeași etiologie la nivelul marilor plici (axilare, submamare etc.) eventual pe palme și plante, focarele putînd semăna cu cele de herpes circinat (fig. 3.6). Asemenea

Scanned with OKEN Scanner

manifestări sînt adesea datorite T. rubrum. Infecția cu acest agent patogen produce manifestări bilaterale, dar asimetrice, leziunile extinzîndu-se din regiunea inghinală în cea fesieră, lombară pînă la talie.

Evoluția bolii este cronică cu tendință la extindere și recidive mai accentuate în anotimpul călduros.

Diagnosticul se precizează prin examenul clinic și de laborator.

Diagnosticul diferențial se face cu alte micoze superficiale, în primul rînd cu intertrigo candidozic, care ocupă întreaga plică genito-crurală, cu o roșeață mai vie, cu suprafața mai umedă, cel mai adesea în centrul plicii. La femei, intertrigo candidozic se asociază aproape sigur cu o candidoză vaginală.

Diagnosticul diferențial se mai face cu o eritrasmă, alcătuită din plăci cafenii sau gălbui, uniform scuamoase, fără margini active.

Psoriazisul plicilor poate mima o Tinea cruris, aeste placarde sînt însă mai intens eritematoase, mai scuamoase, însoțindu-se adesea de eflorescențe tipice și în alte regiuni.

Eczemele plicilor sînt mai zemuinde, nu se opresc la șanțurile genito-crurale și nu au margini active.

În ceea ce privește eczema seboreică, care rareori se întîlnește în zona crurală, aceasta este simetrică și se însoțește de alte localizări (retroauricular, scalp etc.).

Fig. 3.7. — Tinea manum

Intertrigo-ul simplu este frecvent în special la obezi.

Profilaxie. În scopul prevenirii infecției, se vor îmbunătăți condițiile de igienă, se va evita folosirea în comun a prosoapelor, costumelor de baie, a echipamentului sportiv etc.

Tratamentul local. Timp de 4—5 săptămîni, este suficient în formele mai ușoare, derivații de Imidazol (Clotrimazol) reprezentînd medicația de elecție. În formele extensive cu T. rubrum, în cele în care se descoperă și interesarea perilor ca și în leziunile ce persistă după o lună de tratament local se recomandă administrarea generală de Griseofulvină sau Ketoconazol.

Tinea manum. Dermatofițiile mîinii cuprind atît manifestările de acest gen de la nivelul fetei dorsale a mîinilor, care nu diferă de Tinea corporis cît și localizările palmare, corelate cel mai adesea cu existența prealabilă a leziunilor picioarelor și determinate în principal de agenții cauzatori ai infecțiilor plantare (fig. 3.7).

Tinea manum este mult mai rar întîlnită decît epidermofiția plantară, cunoscută fiind rolul favorizant al încălțămintei în apariția acesteia din urmă.

Scanned with OKEN Scanner

manifestări sînt adesea datorite T. rubrum. Infecţia cu acest agent patogen produce manifestări bilaterale, dar asimetrice, leziunile extinzîndu-se din regiunea inghinală în cea fesieră, lombară pînă la talie.

Evoluţia bolii este cronică cu tendinţă la extindere şi recidive mai accentuate în anotimpul călduros.

Diagnosticul se precizează prin examenul clinic şi de laborator.

Diagnosticul diferenţial se face cu alte micoze superficiale, în primul rînd cu intertrigo candidozic, care ocupă întreaga plică genito-crurală, cu o roşeaţă mai vie, cu suprafaţa mai umedă, cel mai adesea în centrul plicii. La femei, intertrigo candidozic se asociază aproape sigur cu o candidoză vaginală.

Diagnosticul diferenţial se mai face cu o eritrasmă, alcătuită din plăci cafenii sau gălbui, uniform scuamoase, fără margini active.

Psoriazisul plicilor poate mima o Tinea cruris, aeste placarde sînt însă mai intens eritematoase, mai scuamoase, însoţindu-se adesea de eflorescenţe tipice şi în alte regiuni.

Eczemele plicilor sînt mai zemuinde, nu se opresc la şanţurile genito-crurale şi nu au margini active.

În ceea ce priveşte eczema seboreică, care rareori se întîlneşte în zona crurală, aceasta este simetrică şi se însoţeşte de alte localizări (retroauricular, scalp etc.).

Fig. 3.7. — Tinea manum

Intertrigo-ul simplu este frecvent în special la obezi.

Profilaxie. În scopul prevenirii infecţiei, se vor îmbunătăţi condiţiile de igienă, se va evita folosirea în comun a prosoapelor, costumelor de baie, a echipamentului sportiv etc.

Tratamentul local. Timp de 4—5 săptămîni, este suficient în formele mai uşoare, derivaţii de Imidazol (Clotrimazol) reprezentînd medicaţia de elecţie. În formele extensive cu T. rubrum, în cele în care se descoperă şi interesarea perilor ca şi în leziunile ce persistă după o lună de tratament local se recomandă administrarea generală de Griseofulvină sau Ketoconazol.

Tinea manum. Dermatofiţiile mîinii cuprind atît manifestările de acest gen de la nivelul feţei dorsale a mîinilor, care nu diferă de Tinea corporis cît şi localizările palmare, corelate cel mai adesea cu existenţa prealabilă a leziunilor picioarelor şi determinate în principal de agenţii cauzatori ai infecţiilor plantare (fig. 3.7).

Tinea manum este mult mai rar întîlnită decît epidermofiţia plantară, cunoscută fiind rolul favorizant al încălţămintei în apariţia acesteia din urmă.

Scanned with OKEN Scanner

Varietăţile clinice cele mai frecvente întîlnite sînt reprezentate de: hiperkeratoza difuză a palmelor şi degetelor, leziunile fiind cel mai adesea unilaterale. Alte aspecte clinice sînt reprezentate de placarde de exfoliere semicirculară, de mici plăci veziculoase circumscrise. Leziunile palmare pot fi uneori asociate şi cu interesarea a feţei dorsale.

Diagnosticul diferenţial trebuie făcut cu o eczemă keratozică palmară, cu psoriazisul palmar, cu nevrodermita şi dermita de contact palmară şi

Fig. 3.8. — Tinea circinata la un copil de 2 luni, cauzată de T. quickeanum

Fig. 3.9. Tinea circinata corporis cu punct de plecare inghino-crural şi interfesier cauzată de T. rubrum

Scanned with OKEN Scanner

Varietățile clinice cele mai frecvente întîlnite sînt reprezentate de: hiperkeratoza difuză a palmelor și degetelor, leziunile fiind cel mai adesea unilaterale. Alte aspecte clinice sînt reprezentate de placarde de exfoliere semicirculară, de mici plăci veziculoase circumscrise. Leziunile palmare pot fi uneori asociate și cu interesarea a feței dorsale.

Diagnosticul diferențial trebuie făcut cu o eczemă keratozică palmară, cu psoriazisul palmar, cu nevrodermita și dermita de contact palmară și

Fig. 3.8. — Tinea circinata la un copil de 2 luni, cauzată de T. quickeanum

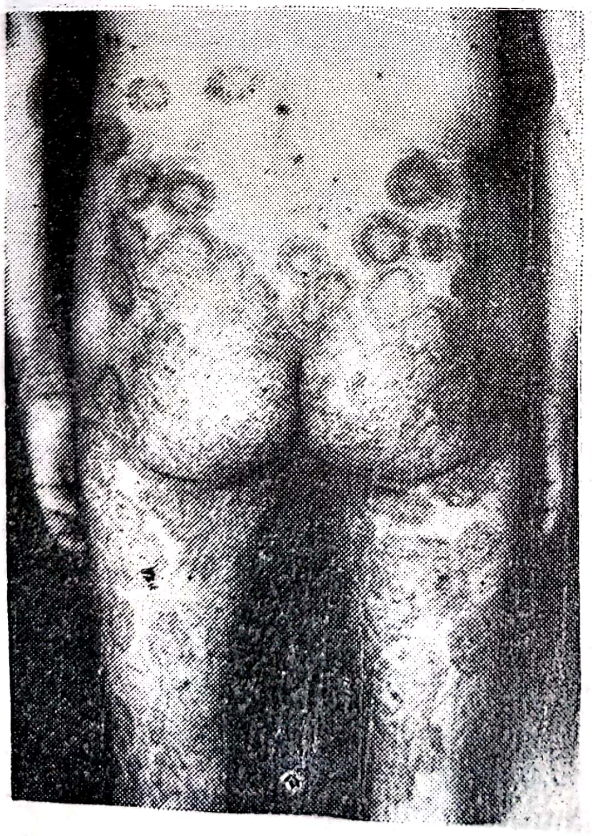


Fig. 3.9. Tinea circinata corporis cu punct de plecare inghino-crural și interfesier cauzată de T. rubrum

Scanned with OKEN Scanner

chiar cu infecții bacteriene cronice. Examenul micologic pozitiv este cel care ne edifică în ultimă instanță asupra formelor atipice.

Ignorarea unei asemenea etiologii într-o manifestare micotică palmară și aplicarea unei terapii topice cu dermatocorticoizi produc o serie de modificări care fac diagnosticul mai dificil.

Tratamentul este asemănător celui din Tinea pedis.

Tinea corporis (Tinea circinata sau herpesul circinat). Include manifestările datorate diverșilor dermatofiți și localizate pe pielea glabră a trunchiului și membrelor și pe zonele nepăroase ale feței.

Agenții etiologici ai manifestărilor de tipul Tinea corporis într-o zonă a globului sînt reprezentanți de flora dermatofitică dominantă în acea regiune. Cei mai frecvent implicați sînt deramtofiții zoofili (M. canis, T. quinckeanum, T. netagrophytes asteroides, T. verrucosum, T. equinum), în mai mult de jumătate din cazuri molipsirea făcîndu-se de la animale și îndeosebi de la pisică și vite (fig. 3.8).

O contaminare profesională se poate într-adevăr observa în sectorul zootehnic la cei care îngrijesc vite precum și la persoanele care mînuiesc animale de laborator. Afecțiunea este destul de ușor transmisibilă, sursa de infecții fiind de obicei o leziune activă a unui animal sau om. Într-un număr de cazuri de herpes circinat la copiii mici, datorită T. rubrum și E. floccosum, s-a constatat că părinții copiilor constituiau sursa de infecție la jumătate din cazuri. În statistica sa, D. Grigoriu a întîlnit în 84% din cazuri dermatofiți zoofili, în 13% din cazuri dermatofiți antropofili (T. violaceum, tonsurans, rubrum) și în 6% geofili (M. gypseum, terrestre).

Nu rareori Tinea circinata este datorită împrăștierii infecției din alte leziuni dermatofitice preexistente (fig. 3.9).

Localizarea cea mai frecventă de herpes circinat este la nivelul părților mai expuse (membrele superioare, fața dorsală a mîinilor, față, gît).

Simptomatologie. Tinea circinata se prezintă de obicei sub formă de placarde rotund-inelare sau ovalare, bine delimitate, acoperite de scuame, cu marginile mai inflamatorii veziculoase. Dermatofiții antropofili dau deobicei manifestările ce se reduc la placarde eritemato-scuamoase mai active la periferie, în timp ce dermatofiții zoofili produc reacții inflamtorii mai severe. Severitatea reactivă este proporțională și cu gradul interesării părului de la nivelul pielii glabre. Adeseori întîlnim placarde de herpes circinat mai întinse, rezultate din confluarea unor plăci mai mici, cu contur policiclic.

Leziunile pot lua și aspecte atipice, eritemato-scuamoase ce pot simula o leziune uscată, fără aspect circinat. Situații de acest fel se întîlnesc adesea în tricofiția nefoliculară a gambelor, mai ales la femei sau în tricofiția cronică a adultului, unde întîlnim leziuni cutanate întinse. Leziunile de tricofiție nefoliculară a pielii glabre pot fi unicele manifestări ale acestei dermatomicoze.

Patogenie. După invazia pielii, infecția se răspîndește centrifug în stratul cornos al epidermului. După 2—3 săptămîni de incubație se constituie un placard eritemato-veziculos, centrifug cu marginile reliefate și cu tendință la estompare a zonei centrale. Leziunea poate persista săptămîni și chiar ani (T. rubrum).

Leziunile discrete asimptomatice au o evoluție cronică, în timp ce cele care au un caracter inflamator sînt rar persistente.

Scanned with OKEN Scanner

Tinea imbricata. Tinea imbricata (Tokelau) sau Tinea circinata tropicalis este o dermatofiție cronică a pielii glabre, caracterizată prin leziuni eritemato-scuamoase concentrice extensive, cauzate de Tr. concentricum.

Se întîlnește cu precădere în insulele Oceanului Pacific, Arhipelagul malayczian, China de sud, sudul Indiei și Sri Lanka, insulele Fidji, între care și Tokelau, de unde și denumirea bolii.

Boala a mai fost semnalată și la indienii din America Latină (Mexic, Guatemala, Columbia, Brazilia). În țările amintite, boala este endemică. Dat fiind faptul că acest tip de dermatofiție se întîlnește cu precădere la autohtoni, în timp ce europenii stabiliți în țările respective par refractari la acești dermatofiți, s-a emis și ipoteza unei dispoziții genetice favorizante pentru această infestare. Promiscuitatea, igiena deficientă, climatul tropical au adesea un rol important în facilitarea transmiterii bolii. Există un agent patogen unic, cel al manifestării de Tinea imbricata și anume Tr. concentricum.

M. canis, Tr. rubrum, Tr. verrucosum pot determina leziuni în cocardă comparabile, dar nu cu aspectul caracteristic de Tinea imbricata.

Prin inocularea experimentală, s-a relevat că la locul infestării epidermul se ridică ușor, formînd o mică placă brun-roșietică, al cărei centru se turtește, în timp ce periferia se acoperă de scuame, cu formarea unui guleraș, care migrează centrifug, pentru ca un nou proces să reînceapă la centru. Inelele scuamoase se dezvoltă precum undele concentrice ale suprafeței unei ape în care s-a aruncat un obiect solid.

Pe plan clinic, după o incubație de cca 10 zile, apar una sau mai multe leziuni reliefate, ce formează gulerașe scuamoase concentrice în cocardă, cu diametrul de 3—6 cm. Gulerașele sînt formate din scuame uscate, papiracee, albe sau cenușii, decolate spre centru și aderente spre exteriorul inelului, unde se desemnează ca un lizereu roșietic. Scuamele se pot acoperi unele pe altele, ca țiglele pe un acoperiș, de unde și denumirea de imbricata.

Erupția se poate însoți de prurit, care atrage scărpinatul și noi inoculări ale dermatofitului în vecinătatea leziunilor primitive, cu aceeași evoluție centrifugă și în cocardă, care se poate întreține și forma veritabile arabescuri. Tegumentul poate fi intersat parțial sau în totalitate, cu respectarea de regulă a axilelor, regiunii pubiene, palmo-plantare. În cazurile în care este afectată pielea capului perii sînt însă respectați.

Atingerea palmelor și plantelor este foarte rară și se manifestă prin hiperkeratoză cu fisuri. Onicomicozele sînt similare celor cauzate de alți dermatofiți.

Complicații. În urma scărpinatului se pot provoca eczematizări, lichenificări, piodermizări cu adenopatie satelită și hiperpigmentații de durată.

Diagnosticul diferențial se face cu eritemele figurate de etiologie necunoscută, paraneoplazice, cu imaginile în cocardă herpetică, date de alți dermatofiți, cu ichitioză lamelară, cu unele forme de psoriazis figurat, cu eczematide seboreice figurate.

Examenul micologic la microscop al scuamelor relevă filamente ramificate cu frecvente septări și întovărășite de artrospori.

Culturile se dezvoltă lent, coloniile au aspect cerebriform, plisat, sînt glabre, de culoare brună sau albicioasă.

IDR la tricofitină este negativă. Nu s-au descris tricofitide date de T. concentricum.

Scanned with OKEN Scanner

Tratamentul constă în asocierea Griseofulvinei per os 15—25 mg/kg /24 ore, cu aplicații topice de preparate pe bază de derivați de Imidazol (Canesten), cu vindecări în 3—4 săptămîni dar și cu posibilități de recidivare sau de reinfecție.

3.3.3. ONICOMICOZE PROVOCATE DE DERMATOFIȚI

Tinea unguium. Reprezintă invazia pàtului unghiilor cu specii de dermatofiți.

Etiologie și incidență. Poate fi singura manifestare a infecției dermatofitice, cel mai adesea se asociază cu Tinea pedis, cu Tinea manum sau, mult mai rar, cu Tinea capitis. Dată fiind această situație, speciile cele mai frecvent incriminate în dermatofitoza unghiilor sînt cele care provoacă Tinea pedis și, mai rar, cele ce determină capilomicozele.

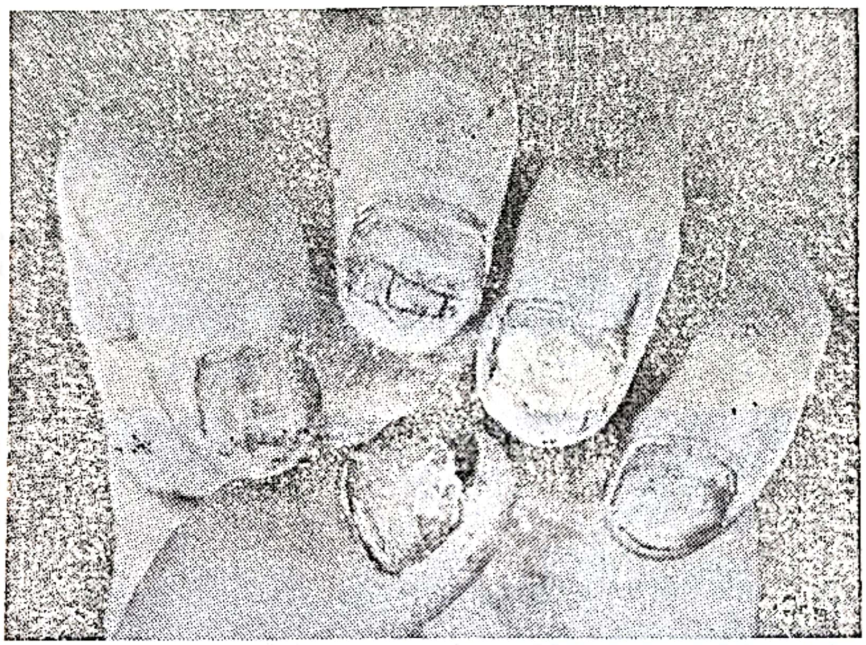


Fig. 3.10. — Dermatofitoză unghială a mîinilor

Ca frecvență, onicodermatofitozele vin imediat după Tinea pedis, cca 70% dintre onicomicoze sînt dermatofiții iar restul, în cea mai mare parte, onicoze candidozice.

Dintre agenții etiologici predomină T. rubrum, agent cauzal a 3/4 din cazuri, apoi T. mentagrophytes interdigitale. Alți agenți micotici sînt mai rar întîlniți.

Patogenie și simptomatologie. Uneori onicomicoza este primitivă și poate servi ca punct de plecare pentru o localizare pe pielea glabră sau pe regiunile păroase. De cele mai multe ori este secundară unei infecții a pielii glabre sau a regiunii păroase. O îmbolnăvire se poate realiza și prin intermediul unor obiecte (ciorapi, încălțăminte, instrumente de pedichiură etc.).

Cel mai frecvent, îmbolnăvirirea unghiei începe la capătul liber. Prin intermediul instrumentelor de pedichiură, inocularea se poate face și la rădăcina sau marginea ei.

Se presupune că nu keratina dură a plăcii unghiale este prima infectată, ci aceea a patului unghial, a cărui perturbare determină formarea de keratină

Scanned with OKEN Scanner

Tratamentul constă în asocierea Griseofulvinei per os 15—25 mg/kg /24 ore, cu aplicații topice de preparate pe bază de derivați de Imidazol (Canesten), cu vindecări în 3—4 săptămîni dar și cu posibilități de recidivare sau de reinfecție.

3.3.3. ONICOMICOZE PROVOCATE DE DERMATOFIȚI

Tinea unguium. Reprezintă invazia pàtului unghiilor cu specii de dermatofiți.

Etiologie și incidență. Poate fi singura manifestare a infecției dermatofitice, cel mai adesea se asociază cu Tinea pedis, cu Tinea manum sau, mult mai rar, cu Tinea capitis. Dată fiind această situație, speciile cele mai frecvent incriminate în dermatofitoza unghiilor sînt cele care provoacă Tinea pedis și, mai rar, cele ce determină capilomicozele.

Fig. 3.10. — Dermatofitoză unghială a mîinilor

Ca frecvență, onicodermatofitozele vin imediat după Tinea pedis, cca 70% dintre onicomicoze sînt dermatofiții iar restul, în cea mai mare parte, onicoze candidozice.

Dintre agenții etiologici predomină T. rubrum, agent cauzal a 3/4 din cazuri, apoi T. mentagrophytes interdigitale. Alți agenți micotici sînt mai rar întîlniți.

Patogenie și simptomatologie. Uneori onicomicoza este primitivă și poate servi ca punct de plecare pentru o localizare pe pielea glabră sau pe regiunile păroase. De cele mai multe ori este secundară unei infecții a pielii glabre sau a regiunii păroase. O îmbolnăvire se poate realiza și prin intermediul unor obiecte (ciorapi, încălțăminte, instrumente de pedichiură etc.).

Cel mai frecvent, îmbolnăvirirea unghiei începe la capătul liber. Prin intermediul instrumentelor de pedichiură, inocularea se poate face și la rădăcina sau marginea ei.

Se presupune că nu keratina dură a plăcii unghiale este prima infectată, ci aceea a patului unghial, a cărui perturbare determină formarea de keratină

Scanned with OKEN Scanner

moale, ce se acumulează subunghial, constituind un veritabil rezervor de infecție. Procesul patologic domină partea profundă a lamei unghiale. Prin eliminarea maselor sfărîmicioase subiacente, unghia se dezlipește de stratul de sub ea, uneori deformîndu-se și luînd aspectul de boltă sau turn. Adesea se subțiază și devine friabilă. În cele din urmă lama unghială se fărîmițează, rămînînd pe loc numai partea proximală din spre rădăcină, în timp ce lunula rezistă multă vreme.

Fig. 3.11. — Tinea pedis și unguium

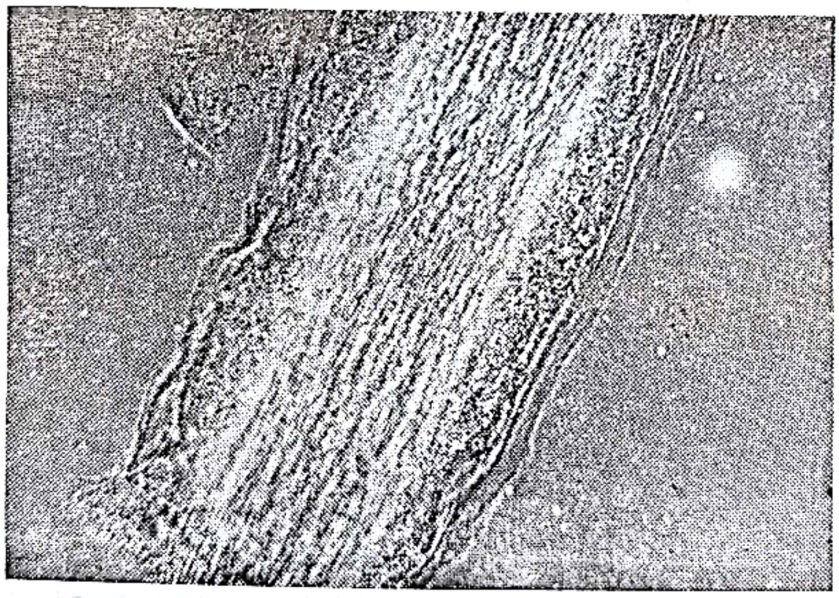


Fig. 3.12. — Păr parazitat de M. audouini

Dermatofitoza unghială are o evoluție torpidă.

Primul simptom clinic obiectiv al afectării unghiei îl reprezintă o pată albicioasă cenușie sau galbenă, rotundă, ovalară sau neregulată, cu prelungiri liniare. Ea începe la marginea liberă a unghiei sau la repliurile laterale, extinzîndu-se repede spre rădăcina unghiei. Transparența normală dispare, unghia își pierde luciul, devine cafenie sau neagră, își modifică arhitectura,

Scanned with OKEN Scanner

moale, ce se acumulează subunghial, constituind un veritabil rezervor de infecție. Procesul patologic domină partea profundă a lamei unghiale. Prin eliminarea maselor sfărîmicioase subiacente, unghia se dezlipește de stratul de sub ea, uneori deformîndu-se și luînd aspectul de boltă sau turn. Adesea se subțiază și devine friabilă. În cele din urmă lama unghială se fărîmițează, rămînînd pe loc numai partea proximală din spre rădăcină, în timp ce lunula rezistă multă vreme.

Fig. 3.11. — Tinea pedis și unguium

Fig. 3.12. — Păr parazitat de M. audouini

Dermatofitoza unghială are o evoluție torpidă.

Primul simptom clinic obiectiv al afectării unghiei îl reprezintă o pată albicioasă cenușie sau galbenă, rotundă, ovalară sau neregulată, cu prelungiri liniare. Ea începe la marginea liberă a unghiei sau la repliurile laterale, extinzîndu-se repede spre rădăcina unghiei. Transparența normală dispare, unghia își pierde luciul, devine cafenie sau neagră, își modifică arhitectura,

Scanned with OKEN Scanner

suprafața devine neregulată, rugoasă cu ridicături și depresiuni. Unghia se îngroașă, crapă, sub lama unghială se formează mase cornoase friabile, ajungîndu-se la o distrugere parțială sau cvasitotală a sa. În produsul de raclaj al porțiunilor albe și sfărîmicioase se găsesc numeroase filamente miceliene.

Onicomicozele sînt mai frecvente la picior decît la mînă, degetele 1 și 5 sînt cel mai des interesate. Afecțiunea este rareori simetrică. Incidența la femei este de 3 ori mai mare decît la bărbați, femeile purtînd de obicei încălțăminte mai puțin comodă, și desigur frecvența este mai ridicată în mediul urban.

Dermatofitoza unghiilor constituie un punct de plecare pentru recidivele repetate ale micozelor plantare.

Diagnosticul clinic trebuie confirmat prin examen micologic.

Diagnosticul diferențial se face cu onicomicozele candidozice, care prezintă pe prim plan leziunile de perionixis, cu inflamații evidente și interesarea repliurilor unghiale, de sub care se scurge un puroi gros, cremos, alterarea unghiilor fiind secundară și întîlnindu-se de obicei la rădăcină și nu la marginea liberă.

Diferite mucegaiuri pot provoca onicomicoze foarte asemănătoare cu cele date de dermatofiți, dar cu colorație brun-închisă a unghiilor, examenul micologic și culturile fiind cele care stabilesc etiologia. Se pune problema diagnosticului diferențial cu o eczemă a unghiilor, cu alterările trofice, cu modificările unghiale din bolile generale (sifilis, intoxicații), cu psoriazisul unghial.

În eczema unghiilor suprafața unghiei își poate păstra culoarea și transparența, prezintă însă mici neregularități care le fac mai rugoase și ceva mai închise la culoare.

În cursul unor boli generale (sifilis, intoxicații) se pot ivi diferite modfiicări ale unghiilor, în care cazuri lipsesc deobicei manifestările cutanate de micoze.

Psoriazisul unghiilor coexistă deseori cu alte manifestări de psoriazis cutanat.

Mai ridică probleme unele alterări trofice ale unghiilor ce urmează unei perionixis infecțios sau unor traumatisme.

La persoane care se expun unei macerații prelungite a degetelor (spălătorese, textiliști etc.) se poate observa o dezlipire a marginii libere a unghiilor (onicholysis semilunaris) care nu trebuie confundată cu o micoză.

În toate situațiile de graniță, examenul micologic al produsului de raclaj de pe fața profundă a lamei unghiale precizează diagnosticul. În situații mai dificile este nevoie de examen histopatologic cu coloraţia PAS, ce evidențiază fungi colorați în roșu sub formă de hife și artrospori aliniați orizontal între lamele unghiale.

Profilaxia se suprapune măsurilor ce se iau pentru Tinea pedis.

Tratamentul onicomicozelor dermatofitice este dificil și de foarte lungă durată. Aceasta se datorează faptului că unghiile sînt foarte slab vascularizate, medicamentele administrate pe cale gernerală penetrează extrem de greu la acest nivel. Pe de altă parte, creșterea lor lentă împiedică eliminarea rapidă a dermatofitului care are astfel posibilități de a infesta noua unghie ce se formează.

O terapie strict topică nu poate duce la vindecare. Pentru acest fapt, se asociază tratamentul general cu Griseofulvină 15—25 mg/kg/24 ore, timp de 3—5 luni sau Ketoconazol 200 mg zilnic cu ablația chirurgicală a

Scanned with OKEN Scanner

unghiilor sau tratamentul clinic de liză a unghiilor parazitate prin aplicarea locală de pansamente ocluzive cu unguent cu uree 40% sau unguent cu iodură de potasiu 50%, după care se aplică local un antifungic timp îndelungat.

3.3.4. PILOMICOZE PROVOCATE DE DERMATOFIȚI

Tinea capitis. În Tinea capitis sînt cuprinse dermatofițiile scalpului, sprîncenelor și genelor. Infecțiile mustății și bărbii la bărbații adulți sînt încadrate separat în Tinea barbae.

Vom prezenta, mai întîi, microsporia și tricofiția uscată a pielii capului, ce sînt capilomicoze tondante.

În ce privește morbiditatea prin acest tip de afecțiuni micotice, aceasta a scăzut mult în țara noastră, reprezentînd numai 1/12 dintre dermatofiții.

Microsporiile reprezintă aproape 80% din pilomicozele tondante, fapt pentru care le prezentăm la începutul acestui capitol.

Microsporia pielii capului. Agentul etiologic principal al microsporiei în țara noastră este M. canis, capilomicoză a cărei incidență a crescut astăzi de 4 ori față de deceniul trecut, constituind aproape 60% dintre cazurile de Tinea capitis.

M. audouini, foarte frecvent cu 20 de ani în urmă, a înregistrat o scădere importantă, rămînînd al doilea dermatofit cu implicații în microsporia pielii capului, iar M. ferrugineum, parazit antropofil și de mare contagiozitate în trecut ca și M. audouini, are o incidență mult mai mică.

Aspectul microsporum-ului în viața parazitară. În scuame, acest tip de parazit se prezintă sub formă de filamente miceliene subțiri și septate, ramificate, și pe alocuri cu artrospori. Perii prezintă în interiorul lor numeroase filamente miceliene, fin septate, care ne explică fragilitatea lor, iar în afară sînt înveliți de un manșon de artrospori mici de 2 microni diametru, la care a dispărut dispoziția în lanțuri, ei fiind dispuși în mozaic. De la dimensiunile foarte mici ale artosporilor vine și denumirea de Microsporum a parazitului în chestiune. Datorită intensei sale parazitări, părul se rupe aproape de punctul de ieșire din folicul.

Aspecte clinice. Tipul clasic de microsporie a scalpului este cel al formei uscate cauzate cu precădere din M. audouini. Tabloul clinic se prezintă sub forma unor plăci, mai puțin numeroase și mai mari (3—5 și chiar 8—10 cm diametru), scuamoase, rotunde, bine delimitate, acoperite de scuame furfuracee mai discrete, sub care se afla un ușor eritem. La suprafața placardelor, perii în marea lor majoritate sînt rupți la 1—3 mm la egală distanță de emergență, fiind rectilinii, lipsiți de luciu, cenușii, datorită tecii de spori ce înconjoară firul de păr parazitat. Nici o altă capilomicoză nu realizează atît de frecvent și de perfect caracterul de tondantă precum microsporia.

Aspectul tipic descris mai sus nu este constant. Se pot întîlni și forme de microsporie cu plăci mici și numeroase, cu peri incurbați în toate felurile și chiar ascunși în grosimea scuamelor, îmbrăcînd caracterul de tondantă mai puțin netă, ca în tricofiția uscată. Mult mai rar se poate întîlni o formă cu totul atipică, în placardele vechi de microsporie, cu plăci aproape lipsite de scuame și cu numai cîțiva peri microsporici, cu un aspect asemănător plăcilor de peladă. Se mai pot întîlni la începutul afecțiunii și plăci cu peri în lungime de 1 sau mai mulți cm și care, pe o mică înălțime, au la bază o teacă de spori.

Scanned with OKEN Scanner

Foarte rar, microsporia evoluează spre alopecie prin atrofie cicatriceală, fiind în marea majoritate a cazurilor, o capilomicoză neinflamatorie, uscată. În cazuri foarte rare s-au întîlnit și forme inflamatorii superficiale cu M. canis, și în mod excepțional inflamații severe.

Localizări pe alte teritorii se întîlnesc în 10—15% din cazuri pe pielea glabră sub formă de herpes circinat. Foarte rar sunt interesate și unghiile.

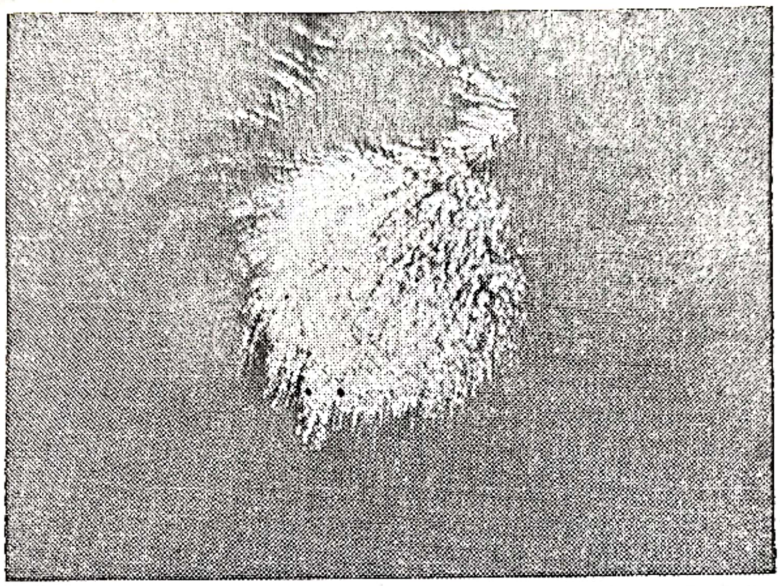


Fig. 3.13. — Microsporie a pielii capului

Nu se întîlnesc infecții cu Microsporum la nivel plantar. Infecția cu M. canis este cea mai frecventă capilomicoză în țările dezvoltate. Ea se observă mai frecvent la copii, dar afectează și adulții. În unele cazuri, datorite mai ales M. canis, poate provoca și Tinea barbae la bărbații tineri. Tinea corporis cu M. canis, fără asociere cu manifestări la nivelul scalpului, este comună.

Cauze favorizante. Microsporia este aproape în exclusivitate o capilomicoză a copilăriei, cu maximum de frecvență între 8—10 ani. Vindecarea survine invariabil la pubertate datorită modificărilor reactivității tegumentului, a creșterii acizilor grași saturați din sebumul pielii adultului, cu efect antifungic inhibant față de Microsporum. Băieții sînt de 4—5 ori mai frecvent atinși decît fetele. Rezistența relativă a acestora din urmă s-ar datora, fie purtării părului mai lung care le-ar apăra de pătrunderea parazitului, fie că tunzîndu-se mai rar scapă de unul din factorii importanți de contaminare care este tunsul. Unii arată că rezistența fetelor ar fi numai aparentă, în mare măsură leziunile de tondantă microscopică fiind ascunse de păr, scăpînd astfel observației și stabilirii diagnosticului.

Epidemiologie. Microsporia cu dermatofiți antropofili este cea mai contagioasă capilomicoză, putînd atinge 30% din copiii expuși, cu izbucniri epidemice cu precădere în colectivitățile închise în care copiii stau cel mai mult timp împreună.

Infecțiozitatea mare a acestei dermatofiții antropofile se datorează caracterului cronic, de lungă durată, al bolii și discreției sau absenței fenomenelor clinice evidente.

Scanned with OKEN Scanner

Un rol important în contagiune îl au „purtătorii" fără semne clinice aparente, ce au parazitate numai 1—2 fire de păr și care nu pot fi depistate decît cu lampa Wood, dar neidentificați clinic, oricît de atent am examina copilul.

Contaminarea se face direct sau indirect prin diferite obiecte; adesea, contaminarea directă de la copil la copil se realizează în timpul jocului, copiii avînd obiceiul de a-și băga mîna în păr unul altuia. Contaminarea mediată se efectuează prin obiecte contaminate de bolnav cu peri parazitați (spori de M. antropofili sînt viabili pe o perioadă de 460 de zile): pălării, căciuli, bonete, pieptene, perii etc. și, mai ales, prin instrumente de frizerie.

M. canis determină în mod obișnuit cazuri izolate sau mici epidemii. Majoritatea bolnavilor se infectează prin contactul direct cu animalul bolnav (cîine sau pisică). Infecția poate fi transmisă și de la un copil la altul.

Cel mai adesea un singur animal este originea unei epidemii cu M. canis, situație în care pot fi infectați atît oamenii (copii, adulți) cît și animalele domestice (cîini, pisici).

Posibilitatea unei infecții indirecte este mai rară, sporii de M. canis supraviețuind o perioadă mai scurtă de timp.

În cazul microsporiei cu M. canis, foarte importantă este descoperirea sursei animale a bolii. Infecția la pisică se remarcă prin discrete leziuni ale pavilioanelor urechii, cîinele are însă o microsporie desfigurantă.

În cazul microsporiei cauzate de M. canis nu este necesară izolarea copiilor bolnavi, ci numai tratarea lor, și acoperirea zonelor atinse.

Diagnosticul diferențial se face, în primul rînd, cu o tricofiție uscată, cu care seamănă foarte adesea și în care numai examenul microscopic rezolvă diagnosticul.

Mai este posibilă o confuzie cu forma pitiriazică a favusului în care examenul microscopic are un rol hotărîtor în precizarea diagnosticului. Se mai ridică problema unui diagnostic diferențial cu psoriazisul pielii capului, cu peri normali clinic și leziuni caracteristice și în alte regiuni ale corpului.

Cu pelada nu ar putea fi confundată decît forma mai rară de microscopie decalvantă, în care însă o cercetare mai atentă relevă la periferie cîțiva peri parazitați, iar uneori plăci de microsporie tipică în restul pielii capului.

Evoluție și prognostic. Microsporia pielii capului este cea mai benignă dintre capilomicoze. Se vindecă spontan la pubertate. Nu lasă decît în cazuri excepționale alopecii cicatriceale.

Profilaxie. În situații de focare epidemice, trebuie luate măsurile cuvenite de profilaxie colectivă, de descoperire a sursei de contaminare și a contacților, de izolare a bolnavilor în spital și de tratament corespunzător. Sînt necesare, de asemenea, măsuri de profilaxie individuală, de dezinfecție a obiectelor de uz personal. Sursele de infecție animală vor fi tratate corespunzător și se va evita contactul persoanelor sănătoase cu animalele bolnave. Pentru a întrerupe dezvoltarea unei epidemii, anturajul familial și școlar trebuie să fie controlat la lampa Wood, care permite depistarea indivizilor contaminați chiar dacă au un singur fir de păr parazitat, și luate apoi măsurile în consecință.

Tratament. Terapia constă în administrarea de Griseofulvină per os 25 mg/kg/24 de ore la copiii sub 10 ani și în doză mai redusă de 15—20 mg/kg/24 ore la cei peste această vîrstă timp de 2 luni. Se rade părul la începutul tratamentului și, după o lună de zile, se aplică local alcool iodat

Scanned with OKEN Scanner

1% de 2 ori pe zi, sau mai bine, loțiune cu Clotrimazol.Terapia nu se întrerupe decît după vindecarea completă clinică și microscopică. S-a utilizat cu bune rezultate și terapia cu Ketoconazol 100—200 mg/zi.

Tricofiția uscată a pielii capului. O altă Tinea tondantă este reprezentată de tricofiția uscată a pielii capului, în care principalii dermatofiți incriminați sînt, în primul rînd, T. violaceum și, într-o măsură mai mică, T. tonsurans. Uneori și T. quinckeanum dă tricofiții de aspect tondant.

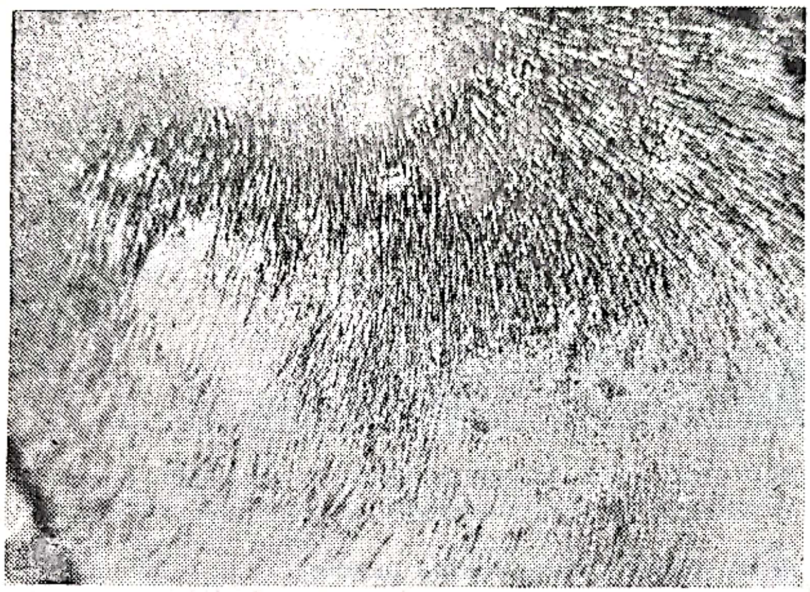


Fig. 3.14. — Tricofiția uscată a pielii capului

Simptomatologie. Spre deosebire de microsporie, în tricofiția uscată aspectul de tondantă apare mai puțin net, plăcile sînt mult mai mici (1/2—2 cm) și mult mai numeroase, de formă vag circulară sau neregulată, pe alocuri confluente.

Placardele sînt acoperite de scuame furfuracee, relativ aderente.

La un examen cu lupa al perilor parazitați, aceștia, în proporție variabilă, sînt albicioși, rupți la 1—3 mm de emergență și răsuciți, avînd aspectul unor litere (S, V, Z) și înglobați în grosimea scuamelor. Alteori, perii sînt atît de fragili, încît se rup chiar la orificiul extern al foliculului pilos și atunci apar ca niște puncte negre, ușor proeminente, la nivelul ostiumului folicular. Extrase cu vîrful unei pense sau al unui vîrf de ac, se constată că aceste puncte negre sînt fragmente de peri parazitați. Acest tip de leziuni, cu peri abia vizibili, ca „puncte negre", presărate și mici plăci atrofio-cicatriceale, se întîlnesc îndeosebi în tricofiția cronică a adultului. Se pot întîlni și forme inflamatorii superficiale de trecere spre Kerion.

S-a descris și o formă peladoidă, cu absența aproape completă a perilor, unde ei nu pot fi recunoscuți nici măcar ca puncte negre, aspectul de Tinea decalvans. S-au mai descris și tricofiția uscată cu plăci mari ca în microsporie, cu peri rupți la 5—6 mm de emergență în 3% din cazuri.

Netratată, tricofiția uscată a pielii capului evoluează cronic și se vindecă, în majoritatea cazurilor, la pubertate.

103517

Scanned with OKEN Scanner

Un număr de cazuri relativ mic nu se vindecă și continuă să evolueze toată viața, realizînd ceea ce se cheamă „tricofiția cronică a adultului". Determinările la nivelul pielii glabre sînt frecvente, îmbrăcînd aspectul de herpes circinat, alteori de placarde cu contur policiclic sau aspecte mai puțin caracteristice, ce pot simula placarde de eczemă uscată cu contur geografic.

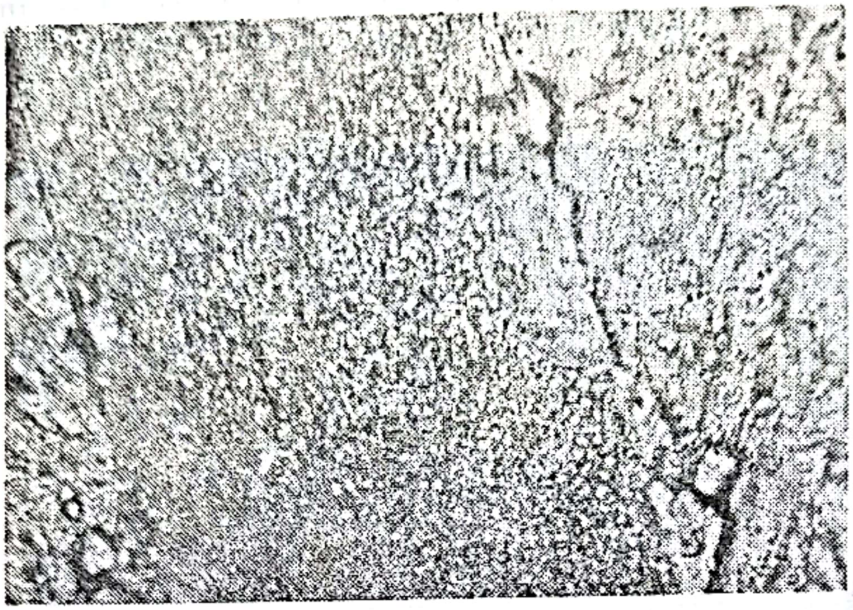


Fig. 3.15. — Fir de păr tricofitic cu parazitare endotrix, cu artrospori așezați în lanțuri de aspect „sac plin cu nuci

Aspecte microscopice. Parazitarea perilor cu T. violaceum și T. tonsurans este strict de tip endotrix, ceea ce denotă o îndelungată adaptare la om. Lanțurile de artrospori ajung să umple aproape complet firul de păr, comparat cu un sac plin cu nuci. Un examen mai atent permite să recunoaștem dispoziția în lanțuri a artrosporilor. Filamentele miceliene și sporii ce se găseau la suprafața perilor dispar ca să rămînă numai cei din interior. Parazitarea intensă a firului de păr ne explică fragilitatea sa extremă.

Incidența în funcție de vîrstă și sex. Tricofiția uscată este o boală a copilăriei, cu frecvența maximă între 7—10 ani. Băieții sînt mai des afectați decît fetele.

Epidemiologie. Modul de contaminare este același ca și pentru microsporie, contagiozitatea fiind comparabilă. Singurul rezervor de paraziți este aproape în exclusivitate omul, formele uscate luate de la animal fiind rare (T. quinckeanum).

Epidemiile provocate de T. violaceum pot cuprinde o proporție mai redusă dintre copiii unei colectivități și sînt de mai scurtă durată decît cele provocate de M. antropofile.

În întreținerea unui focar permanent de boală, un rol deosebit îl au cazurile de tricofiție „cronică" a adultului.

Tratamentul este similar celui din microsporia pielii capului.

Tricofiția „cronică" a adultului. Tricofiția este apanajul vîrstei copilăriei. Uneori se poate întîlni și la adult. În asemenea cazuri poate îmbrăca un aspect identic cu cel din pielea capului la copil sau cel mai adesea o formă clinică denumită și „tricofiția cronică" a adultului care se îndepărtează de tipul clasic al tricofiției copilului.

Scanned with OKEN Scanner

Ca simptomatologie, această „formă cronică" a adultului se manifestă prin puncte negre și plăcuțe atrofice. Punctele negre nu reprezintă altceva decît peri parazitați, rupți de la nivelul tegumentului sau foarte puțin deasupra lui. Ei pot fi izolați între perii sănătoși sau grupați în mici plăci rotunde, ușor infiltrate, eritemato-scuamoase, care pot masca peri parazitați. Adesea, în pielea capului se observă plăcuțe atrofo-cicatriceale albicioase, la nivelul cărora foliculii piloși sînt distruși. Aceste leziuni reprezintă un stadiu mai avansat al procesului patologic, fapt care se trădează prin prezența cîte unui punct negru parazitat la nivelul acestor zone atrofice. Uneori se întîlnesc forme fruste numai cu puncte negre, de peri parazitați în toată pielea capului și chiar în barbă.

Pe pielea glabră, leziunile se localizează simetric pe fețele laterale și dorsale ale picioarelor, pe gambe, pe palme și pe antebrațe, pe fese, uneori pe față, îmbrăcînd un aspect particular, mai puțin de herpes circinat, ci mai mult de pete roșietic-violacee ce confluează în placarde mari, cu margini neregulate, fără tendință de vindecare spontană în zona centrală, pe alocuri placardele putînd schița cîte o circinație.

Unghiile de la picioare și de la mîini pot fi parțial sau în totalitate interesate secundar.

Tricofiția cronică a adultului întîlnită mai frecvent la femei, are o evoluție trenantă, chiar de zeci de ani, putînd data din copilărie fără a se vindeca la pubertate din cauza terenului hiporeactiv. IDR la tricofitină la acești bolnavi este negativă. Adesea la acești pacienți s-a invocat existența unor perturbări funcționale endocrine, o acrocianoză și eritrocianoză, cu condiții de hipoxie tisulară, ce favorizează dermatofiția, a unei hipovitaminoze A ce s-a evidențiat prin fenomene de hiperkeratoză foliculară, a unor modificări ale funcției de reglare a sistemului nervos central (modificări EEG). Această formă clinică de tricofiție prezintă o rezistență crescută la tratamentul administrat și are o importanță deosebită din punct de vedere epidemiologic, putînd fi transmisă cu ușurință copiilor din jurul bolnavilor.

Tratamentul constă dintr-o cură de 2—3 luni de Griseofulvină per os completată cu aplicația de topice antifungice (Clotrimazol, alcool iodat 1%) și corectarea disfuncțiilor organice legate de teren. S-a folosit cu succes și Ketoconazol-ul 200—400 mg zilnic pe aceeași perioadă de timp.

Dermatofițiile sprîncenelor și blefarociliare. Sprîncenele sînt foarte rar infestate și de regulă prin extensia unor leziuni de la nivelul pielii capului sau al pielii glabre, la început sub forma unei plăci eritemato-scuamoase cu parazitarea ulterioară a perilor de la acest nivel, care se rup și lasă mici zone alopecice.

Dintre dermatofiții întîlniți citățm: M. canis, T. violaceum, T. verrucosum și T. mentagrophytes.

Dermatofiția blefaro-ciliară este, de asemeni, foarte rară. La început rebordul palpebral devine eritematos, după 6—7 zile apar pustule osteofoliculare și scuamocruste , cu fracturarea și eliminarea cililor, care au fost treptat infestați. Se întîlnesc aceleași dermatofiții ca și la nivelul sprîncenelor

Raritatea acestei localizări este datorită rezistenței particulare a perilor sprîncenelor și cililor, cu ciclu relativ mai scurt, activității sebumului ciliar și lizozimului lacrimilor.

Diagnosticul diferențial al dermatofiției blefarociliare se face cu o blefarită microbiană, alergică, iritativă. Prezența altor focare micotice ușu-

Scanned with OKEN Scanner

rează diagnosticul. Un diagnostic de certitudine îl dă numai examenul micologic și cîteodată examenul cu lampa Wood.

Evoluția dermatofiției blefarociliare este cronică și poate antrena în unele cazuri pierderea ireversibilă a cililor.

Tratamentul este identic cu cel al microsporiei și tricofiției uscate.

Fig. 3.16. — Fir de păr favic

F a v u s u l. Favusul (Tinea favosa) se caracterizează printr-un aspect mai deosebit al perilor parazitați, la care se asociază uneori formațiuni crustiforme caracteristice, godeurile favice, leziuni care în ansamblu au tendința evolutivă spre alopecie progresivă atrofo-cicatriceală.

Etiologie și incidență. Agentul cauzal cel mai cunoscut al favusului este dermatofitul antropofil. T. schönleini. Incidența favusului a scăzut masiv în țara noastră în ultimii 30 de ani, la un coeficient mult sub 2% din totalitatea cazurilor de Tinea capitis. Această pilomicoză, prin marea sa frecvență, constituie însă una din problemele majore de sănătate publică în Orientul Mijlociu.

Un alt dermatofit ce poate cauza favus la om este T. quinckeanum, agent zoofil ce determină în mod obișnuit favus la șoarece și care poate infecta și cîinii și pisicile.

La om, în pielea capului, T. quinckeanum poate provoca leziuni de tip Kerion Celsi, alteori de tipul tondantei tricofitice și uneori aspectul de favus cu godeuri. La nivelul pielii glabre poate produce leziuni herpetiforme, psoriaziforme sau godeuri favice.

Incidența infecțiilor cu T. muris la om a crescut în deceniile din urmă. Un dermatofit extrem de rar incriminat în favusul uman este T. gallinae ce provoacă favusul păsărilor.

Aspect microscopic. La microscop părul favic are o înfățișare distinctă, deoarece conține hife sau filamente miceliene, ramificate, spații goale ce apar ca bule de aer, unde micelul a degenerat și mai rar artrosporii în lanțuri sau dispuși în grupe, care, după forma lor, au fost comparați cu oasele tar-

Scanned with OKEN Scanner

sului, așa zisele tarse favice. Cantitatea moderată de filamente miceliene și artrospori explică fragilitatea mai mică a perilor favici.

Godeurile favice reprezintă o adevărată colonie de dermatofiți, dezvoltați în grosimea stratului cornos, în împletiturile căreia se găsește o masă de detritusuri. Godeul are o formă globuloasă și crește într-atît încît stratul de celule cornoase ce-l acoperă se subțiază pînă la dispariție. Din lipsa substanțelor nutritive, el nu se mai dezvoltă spre exterior, ci numai în regiunea periferică și profundă. Zona centrală a suprafeței sale se usucă și se elimină, astfel explicîndu-se forma scobită, concavă, de la suprafața de unde și denumirea sa.

În profunzime, godeul ajunge în contact cu corpul papilar, care, datorită unui proces de inflamație cronică, se atrofiază, glandele sebacee și foliculul dispar, de asemeni țesutul elastic, ajungîndu-se la o atrofie progresivă cicatriceală a dermului în zona afectată. Avem de-a face fie cu o simplă foliculită cronică, cu inflamația tecii foliculare a părului, care se întîlnește în foliculitele decalvante de diferite naturi, fie cu o inflamație cronică de tipul granulomului de corp străin. provocat de contactul direct cu firul de păr, ieșit din teaca lui foliculară și care se comportă ca un corp străin.

Godeul favic se dezvoltă în jurul unui folicul pilos și este centrat de unul sau mai mulți peri parazitați.

Evoluție și simptomatologie. Infecția favică dobîndită în copilărie, dacă nu este tratată, poate persista toată viața. În unele situații s-a constatat favus la mai multe generații în aceeași familie.

Infecția favică a scalpului îmbracă mai multe forme clinice: o formă tipică cu godeuri și două forme atipice, pitiriazică și impetigoidă și așa zisa formă alopecică cicatriceală, faza evolutivă avansată, a uneia dintre formele clinice precedente.

Forma cu godeuri. Primele leziuni ce preced godeurile sînt niște discrete pete eritematoase acoperite de scuame, mai rar mici pustule perifoliculare, pe care se dezvoltă godeuri mici cît o gămălie de ac, ce ajung apoi cît un bob de linte și în faza avansată de 8—10—15 mm diametru. În acest stadiu, godeul apare ca o formație circulară, cupuliformă, uscată, friabilă, de colorație galbenă ca sulful, care se evidențiază și mai bine prin ștergerea cu alcool. Este aderent de stratul subiacent și este centrat de unul sau mai multe fire de păr. Confluarea mai multor godeuri poate da naștere la grupuri în „cuiburi de rîndunică". Perii parazitați își pierd luciul, iau o tentă mată, cenușie putînd fi comparați cu perii de porc. Sînt mai fragili decît cei normali, totuși destul de rezistenți pentru a-și păstra o lungime de cîțiva cm. Dacă sînt extrași, rădăcina lor este înconjurată de o teacă translucidă, caracteristică în general pentru foliculitele cronice.

În absența tratamentului, leziunile favice evoluează progresiv spre atrofie cicatriceală, pe zone de mărimi și forme variabile, la nivelul cărora pielea este lucioasă, ușor deprimată, subțire, cu desenul normal dispărut. În stadii avansate, tabloul clinic este polimorf, cu zone de alopecie asociată cu plăci mari de inflamație și un număr variabil de godeuri. Pot apărea leziuni crustoase formate din godeuri confluente cu peri decolorați, friabili. Leziunile degajă un miros specific, respingător.

Focarele favice ajung a cuprinde toată pielea scalpului, cu excepția periferiei regiunii păroase, ce rămîne adesea neatinsă, fie datorită unei imunități naturale, fie pentru faptul că această zonă rămîne neacoperită — cunos-

Scanned with OKEN Scanner

cută fiind predilecția favusului pentru părțile acoperite ale pielii capului, unde se creează condiții favorabile de căldură și umezeală pentru dezvoltarea dermatofitului.

Favusul pitiriazic este caracterizat prin placarde scuamoase ale scalpului, ce pot ocupa suprafețe foarte mari. Pielea este ușor eritematoasă

Fig. 3.17. — Favus cu alopecie atrofocicatriceală extensivă și mai multe godeuri favice și peri decolorați, fragili, în regiunea occipitală.

și acoperită de un strat relativ gros de scuame mai aderente, cu prezența de peri de tentă mată, fragili, caracteristici. În unele cazuri se observă mici plăci scuamoase ca în tricofiția uscată, dar aspectul specific al perilor și examenul de laborator precizează diagnosticul.

Favusul impetigoid se manifestă prin placarde de cruste galbene, brune, aderente, uscate, care simulează un impetigă. Perii fără luciu, evoluția de lungă durată etc. orientează diagnosticul, ce este precizat prin examenul microscopic. În final și această formă clinică evoluează spre alopecie cicatriceală.

Localizările de la nivelul pielii glabre și al unghiilor. Pe pielea glabră se pot observa leziuni eritemato-scuamoase sau mici godeuri tipice. Localizări la acest nivel dă, mai adesea, T. quinckeanum, fie de aspect circinat, fie sub formă de godeuri foarte mici și leziuni inflamatorii în barbă. Pot fi afectate în 3% din cazuri și unghiile, care iau o tentă galbenă cu prezența de mici godeuri în patul unghial.

În favusul scalpului pot fi prinși ganglionii suboccipitali și latero-cervicali fie printr-o infecție dermatofitică, bacteriană sau mixtă.

Favide pot apărea după IDR la tricofitină sau o iritație prin aplicarea locală de topice. Ele îmbracă aspectul de exantem papulo-scuamos pruriginos sau papulo-lichenoid.

Epidemiologie. Transmiterea bolii se face de la om la om, mai rar de la animal (câine, pisică, șoarece) la om, uneori pe cale mediată, prin obiecte infestate. Transmiterea se face obișnuit în copilărie, excepțional la vîrsta

Scanned with OKEN Scanner

adultă. Favusul are o putere de contagiune mai scăzută decît alte capilomicoze uscate, necesitînd un contact prelungit. Condițiile de igienă deficitară ca și terenul hiporeactiv (copii debilitați, tuberculoși etc.) favorizează contaminarea în favus. Diagnosticul diferențial al formelor atipice se face cu microscopia și tricofiția, cu psoriazisul, Tinea aminatacec.

Fig. 3.18. — Favus impetigoid.

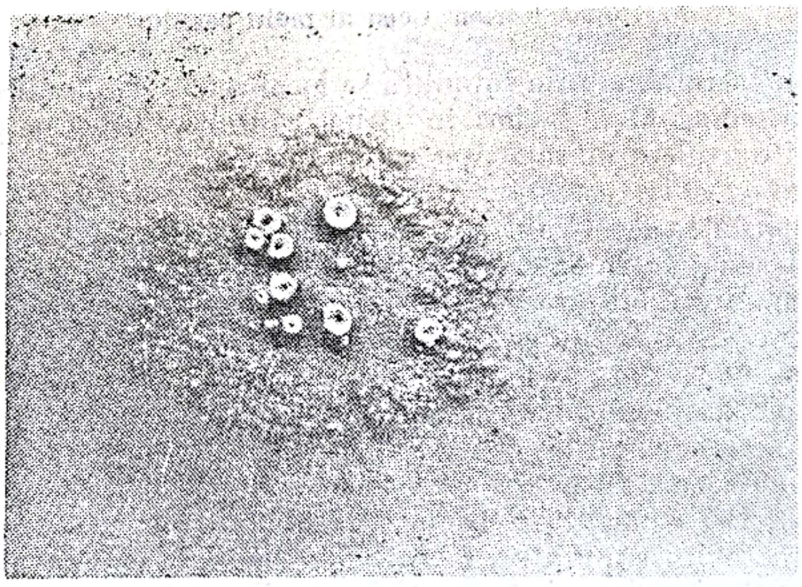


Fig. 3.19. — Godeuri favice pe pielea glabră.

Cînd există zone alopecice, se ridică problema diferențierii de stările pseudopeladice.

Tratamentul constă dintr-o cură de Griseofulvină *per os* asociată cu tunderea și raderea perilor și de aplicații locale de alcool iodat sau loțiune de Clotrimazol. În caz de atingere a unghiilor, acestea se vor trata chirurgical sau prin pansamente ocluzive de uree 40% în unguent.

Scanned with OKEN Scanner

adultă. Favusul are o putere de contagiune mai scăzută decît alte capilomicoze uscate, necesitînd un contact prelungit. Condițiile de igienă deficitară ca și terenul hiporeactiv (copii debilitați, tuberculoși etc.) favorizează contaminarea în favus. Diagnosticul diferențial al formelor atipice se face cu microscopia și tricofiția, cu psoriazisul, Tinea aminatacec.

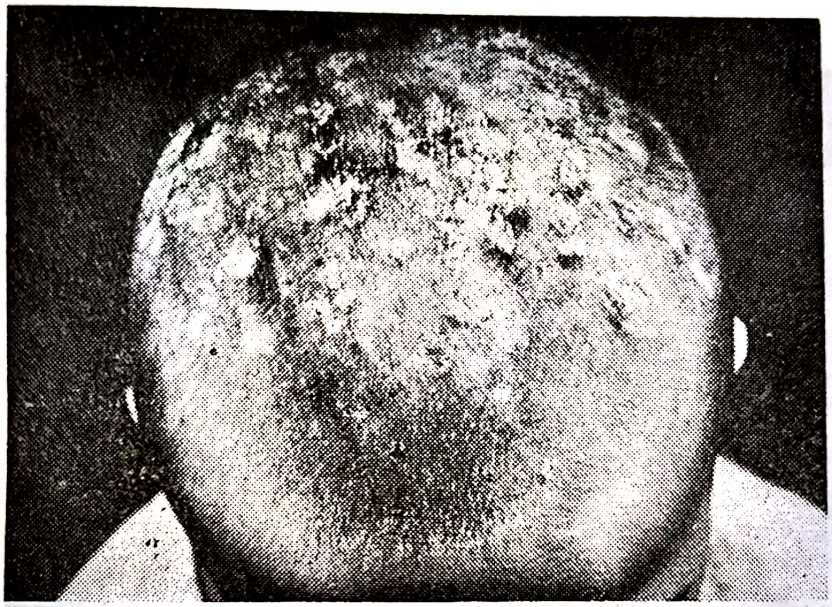


Fig. 3.18. — Favus impetigoid.

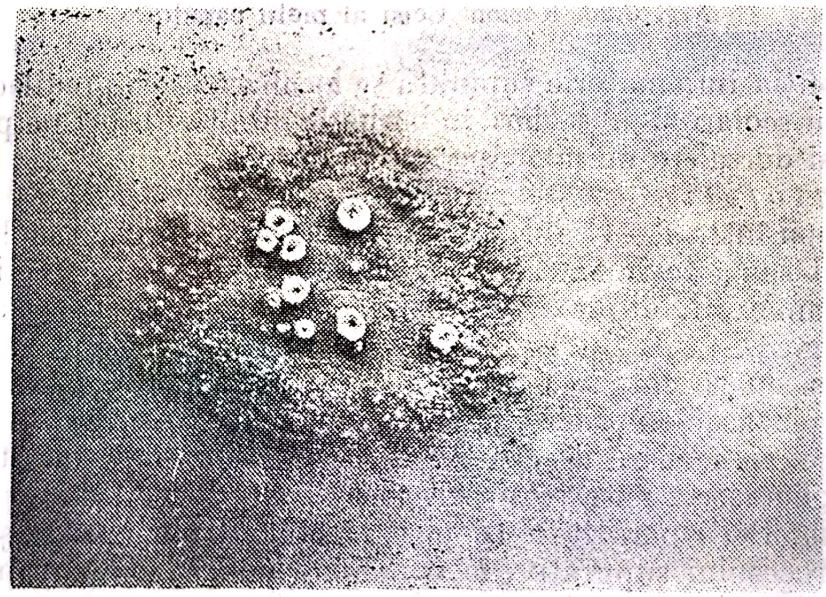


Fig. 3.19. — Godeuri favice pe pielea glabră.

Cînd există zone alopecice, se ridică problema diferențierii de stările pseudopeladice.

Tratamentul constă dintr-o cură de Griseofulvină *per os* asociată cu tunderea și raderea perilor și de aplicații locale de alcool iodat sau loțiune de Clotrimazol. În caz de atingere a unghiilor, acestea se vor trata chirurgical sau prin pansamente ocluzive de uree 40% în unguent.

Scanned with OKEN Scanner

3.3.5. DERMATOFIȚIILE ACUTE PROFUNDE

Infecția dermatofitică inflamatorie acută sau subacută se manifestă prin placarde supurate circumscrise (Kerion Celsi — kerion în elenă = inflamație profundă), prin leziuni mai diseminate (sicozis tricofitic) sau foliculite agminate, respectiv placarde în care elementele foliculare rămîn individualizate.

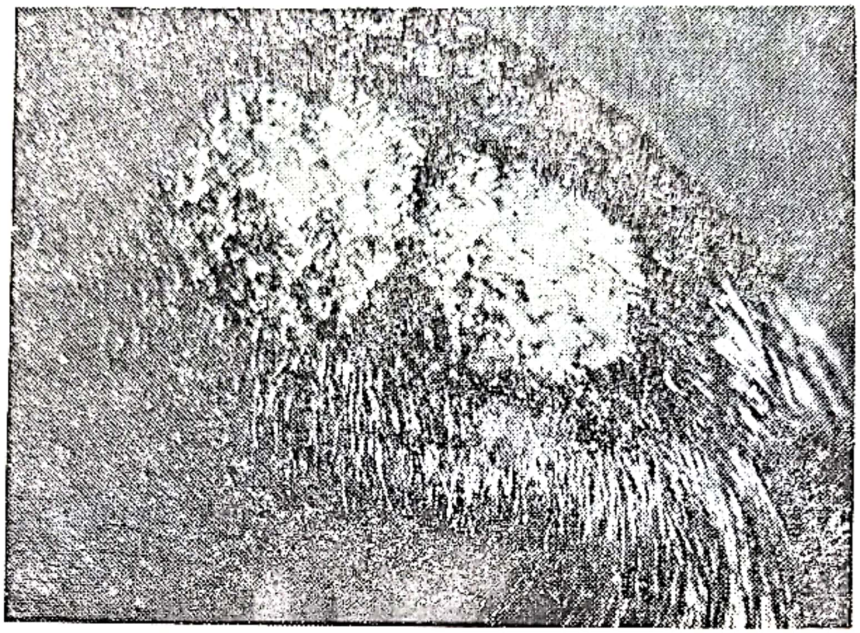


Fig. 3.20. Kerion Celsi al pielii capului.

Dermatofiția inflamatorie supurată se localizează de predilecție în pielea capului la copii școlari și preșcolari, în barbă la adulți, uneori pe pielea glabră, la nivelul feței dorsale a mîinilor, pe antebrațe etc.

Dermatofiția supurată a pielii capului se întîlnește în special la copii între 8—11 ani, mai ales la băieți. După o incubație de 6—7 zile apar unul sau cîteva placarde eritemato-scuamoase, care devin în alte 4—5 zile inflamatorii, dureroase, reliefate, luînd un aspect pseudotumoral mamelonat (fig. 3.20). Toți foliculii piloși situați pe aceste placarde sînt progresiv atinși și cu accentuarea procesului inflamator ajung la supurație. În faza de stare, placardele net circumscrise, rotund-ovalare, cu un diametru de 3—6 cm, ferme, se acoperă de cruste, devin fluctuente și sînt străbătute de mici abcese foliculare, centrate fiecare de un fir de păr, care poate fi ușor smuls cu pensa. Perii parazitați își pierd luciul, devin friabili și pe măsura progresiunii procesului supurativ, la o palpare mai apăsată, prin ostiumurile foliculare abcedate ies dopuri de puroi iar perii se elimină spontan. Puroiul este galben sau galben-verzui, cîteodată ușor hemoragic. În final, se poate ajunge la cicatrizare și alopecie în zonele respective.

La nivelul feței, ci predilecție pe barbă și obraji la bărbații adulți, se pot întîlni două aspecte clinice:

a) o formă de sicozis tricofitic caracterizat prin noduli foliculari dermohipodermici, exudativi, ce pot ajunge în final la supurație, și

b) Kerion Celsi ce se manifestă prin unul sau mai multe placarde rotunde, reliefate și bine delimitate, cu toți foliculii abcedați, care apoi drenează

Scanned with OKEN Scanner

3.3.5. DERMATOFIȚIILE ACUTE PROFUNDE

Infecția dermatofitică inflamatorie acută sau subacută se manifestă prin placarde supurate circumscrise (Kerion Celsi — kerion în elenă = inflamație profundă), prin leziuni mai diseminate (sicozis tricofitic) sau foliculite agminate, respectiv placarde în care elementele foliculare rămîn individualizate.

Fig. 3.20. Kerion Celsi al pielii capului.

Dermatofiția inflamatorie supurată se localizează de predilecție în pielea capului la copii școlari și preșcolari, în barbă la adulți, uneori pe pielea glabră, la nivelul feței dorsale a mîinilor, pe antebrațe etc.

Dermatofiția supurată a pielii capului se întîlnește în special la copii între 8—11 ani, mai ales la băieți. După o incubație de 6—7 zile apar unul sau cîteva placarde eritemato-scuamoase, care devin în alte 4—5 zile inflamatorii, dureroase, reliefate, luînd un aspect pseudotumoral mamelonat (fig. 3.20). Toți foliculii piloși situați pe aceste placarde sînt progresiv atinși și cu accentuarea procesului inflamator ajung la supurație. În faza de stare, placardele net circumscrise, rotund-ovalare, cu un diametru de 3—6 cm, ferme, se acoperă de cruste, devin fluctuente și sînt străbătute de mici abcese foliculare, centrate fiecare de un fir de păr, care poate fi ușor smuls cu pensa. Perii parazitați își pierd luciul, devin friabili și pe măsura progresiunii procesului supurativ, la o palpare mai apăsată, prin ostiumurile foliculare abcedate ies dopuri de puroi iar perii se elimină spontan. Puroiul este galben sau galben-verzui, cîteodată ușor hemoragic. În final, se poate ajunge la cicatrizare și alopecie în zonele respective.

La nivelul feței, ci predilecție pe barbă și obraji la bărbații adulți, se pot întîlni două aspecte clinice:

a) o formă de sicozis tricofitic caracterizat prin noduli foliculari dermo-hipodermici, exudativi, ce pot ajunge în final la supurație, și

b) Kerion Celsi ce se manifestă prin unul sau mai multe placarde rotunde, reliefate și bine delimitate, cu toți foliculii abcedați, care apoi drenează

Scanned with OKEN Scanner

spre exterior antrenînd eliminarea perilor parazitați și formarea ulterioară de cruste.

La nivelul regiunii pubiene și axilare pot apărea leziuni identice cu cele de la nivelul bărbii, dar foarte rar.

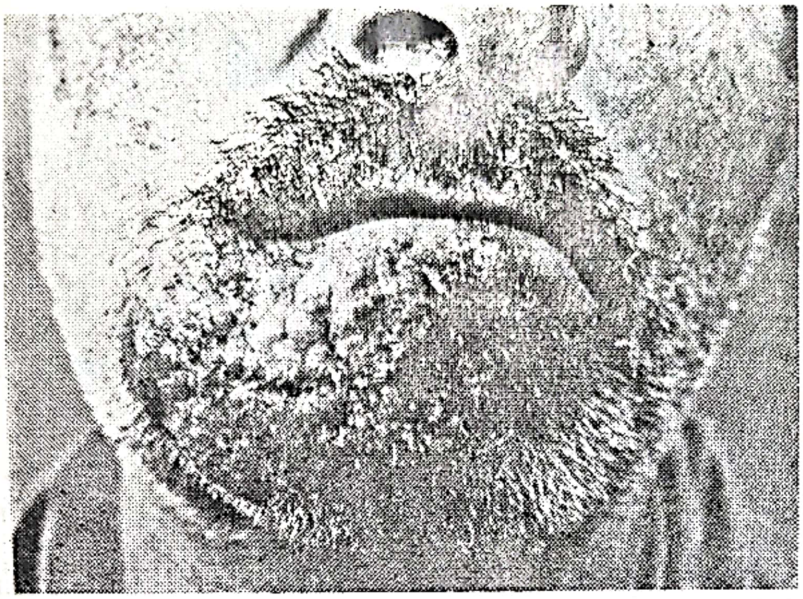


Fig. 3.21. — Sicozis tricofitic al bărbii

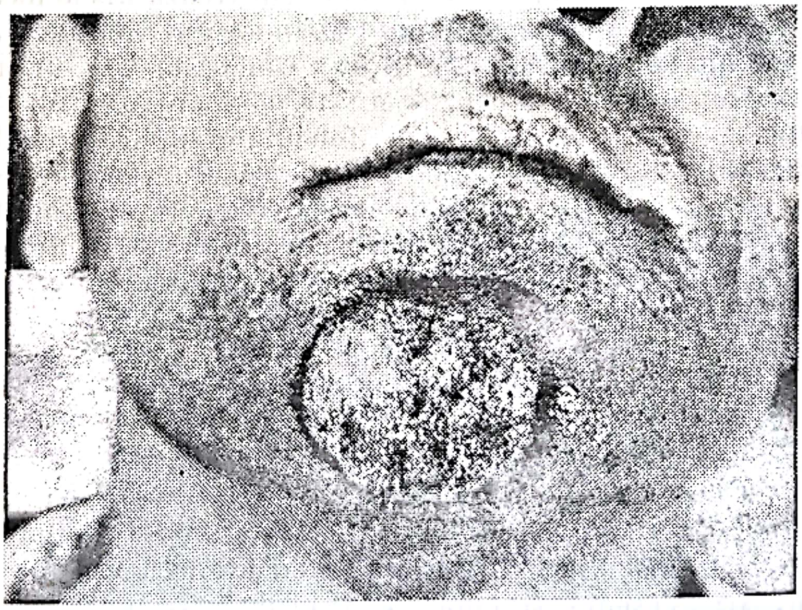


Fig. 3.22. — Kerion Celsi al bărbii

Dermatofiția inflamatorie și supurată a pielii glabre. Se localizează mai frecvent pe fața dorsală a mîinilor, pe antebrațe, ceafă, la copii pe gît. De obicei unice, placardele sînt infiltrate, reliefate, acoperite de pustule foliculare. Perii sînt mai fragili și se elimină cu puroiul din ostiumurile foliculare.

Semnele generale ce însoțesc tricofițiile inflamatorii sînt deobicei discrete.

Scanned with OKEN Scanner

spre exterior antrenînd eliminarea perilor parazitați și formarea ulterioară de cruste.

La nivelul regiunii pubiene și axilare pot apărea leziuni identice cu cele de la nivelul bărbii, dar foarte rar.

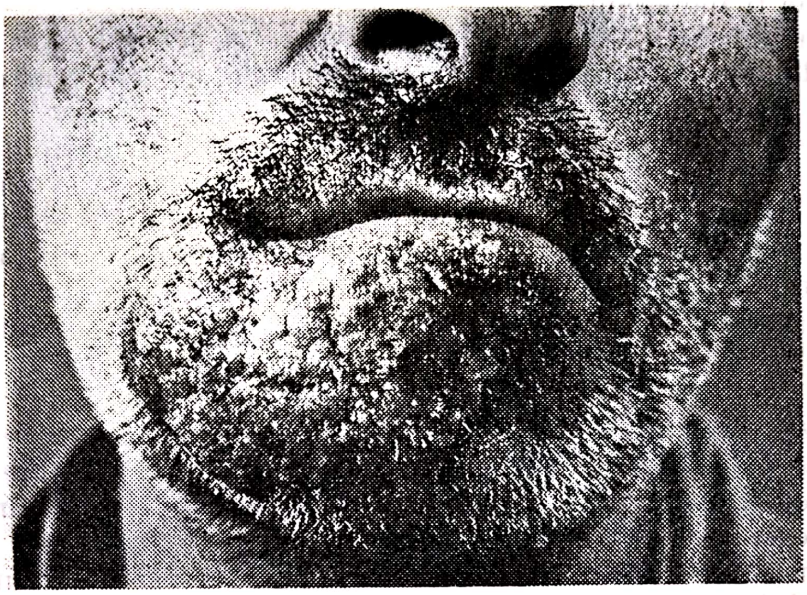


Fig. 3.21. — Sicozis tricofitic al bărbii

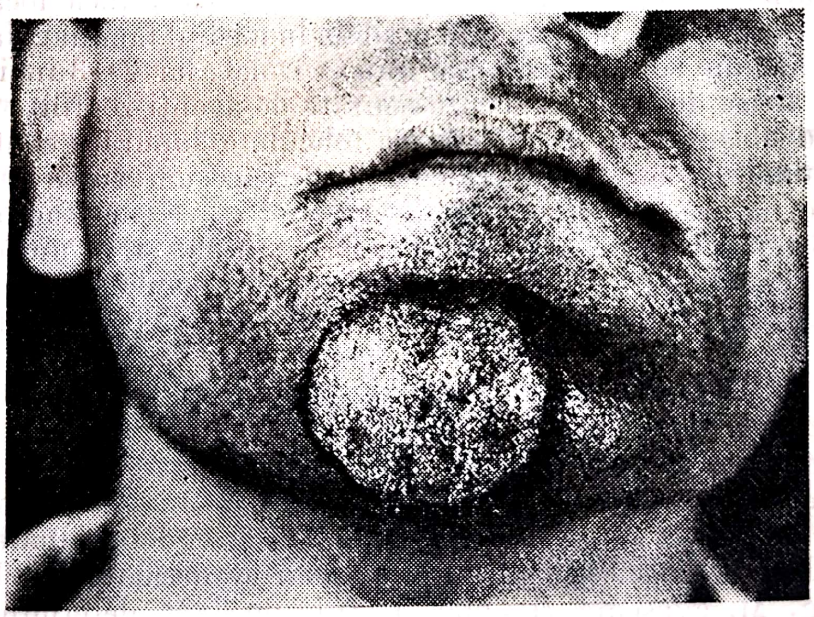


Fig. 3.22. — Kerion Celsi al bărbii

Dermatofiția inflamatorie și supurată a pielii glabre. Se localizează mai frecvent pe fața dorsală a mîinilor, pe antebrațe, ceafă, la copii pe git. De obicei unice, placardele sînt infiltrate, reliefate, acoperite de pustule foliculare. Perii sînt mai fragili și se elimină cu puroiul din ostiumurile foliculare.

Semnele generale ce însoțesc tricofițiile inflamatorii sînt deobicei discrete.

Scanned with OKEN Scanner

Complicații. S-a evidențiat rolul jucat de frecvența suprainfecțiilor cu stafilococ auriu, adenopatiile satelite inflamatorii și dureroase dintr-un număr de cazuri datorite foarte probabil aceleiași flore microbiene supraadăugate și necesitatea unei antibioterapii corespunzătoare (Căpușan). Barrière neagă orice importanță a acestei suprainfecții, arătînd că antibioterapia antimicrobiană ar fi inoperantă.

Diseminarea leziunilor prin autoinoculare și generalizarea lor în unele cazuri se pot însoți de o atingere a stării generale, cu febră, artralgii, cefalee etc.

Diagnostic diferențial. Se face cu stafilocociile acute de tipul furunculului și furunculului antracoid care sînt mai dureroase, au o evoluție acută și mai puțin bine limitată. În ce privește diagnosticul diferențial cu sicozisul stafilococic, acesta are o evoluție prelungită, este format din pustule individualizate, nu antrenează modificarea perilor care nu cad.

Localizările de la nivelul feței pot provoca, uneori, confuzii cu LE cronic, centrifug, iar Kerionul Celsi de pe barbă cu șancrul primar sifilitic hipertrofic.

Epidemiologie. Pilomicozele supurate sînt mai rare decît cele aflegmazice. Se întîlnesc adesea la pacienții din mediul rural, la bărbații care se ocupă cu creșterea vitelor, la agricultori, păstori, grădinari etc., luînd caracterul unei maladii profesionale.

Contaminarea se poate face direct plecînd de la un animal infectat (bovidee, pisici, cîini, cobai, șoareci etc.). Infestarea se poate face și de la un om infestat, fie direct, fie prin intermediul obiectelor folosite în comun (prosoape, obiecte de bărbierit, șepci etc.) așa cum o demonstrează unele focare familiale raportate. Transmiterea aceasta este posibilă în mediul familial, dar este totuși rară. Într-o familie se întîlnește cîte un caz izolat, iar 2—3 indivizi sau mai mulți pot fi atinși de dermatomicoze cauzate de agenți zoofili.

În mod obișnuit, în dermatofițiile foliculare supurate contaminarea se face de la animal la om. În infecțiile cu T. verrucosum, sursa de infecție este invariabil de natură bovină. Originile infecției cu T. mentagrophytes asteroides sînt, în majoritatea cazurilor, dificil de stabilit și, în unele cazuri, nici nu se poate determina existența unui contact cu animalele.

Contaminarea se poate face și prin manipularea pămîntului ce conține dermatofiți.

Etiologie. Speciile care provoacă cel mai adesea pilomicoze supurative sînt specii zoofile endo-ectotrix.

Pe prim plan ca incidență apar T. mentagrophytes asteroides și T. verrucosum. În ultimul deceniu, T. quinckeanum a cunoscut o mare creștere a incidenței sale la noi în țară, cu rol important și în determinarea manifestărilor de tip Kerion Celsi. Mai rar și alte specii de dermatofiți: T. tonsurans, T. violaceum, M. gypseum și chiar T. rubrum, pot determina pilomicoze inflamatorii.

Examene micologice se efectuează pe perii parazitați care și-au modificat luciul și rezistența, care se smulg ușor cu pensa sau care sînt deja expulzați din foliculii piloși sau pe scuame, scuamo-cruste sau pe puroi. Perii prezintă o parazitare endo-ectotrix (filamente și artrospori la exterior și filamente la interior). T. mentagrophytes asteroides și T. verrucosum sînt fungi endo-ectotrix și se dezvoltă într-o mai mare măsură în afara tijei firului de păr, decît în interiorul ei, fapt pentru care părul rămîne robust, putînd fi intact

Scanned with OKEN Scanner

pe o lungime de cîțiva mm deasupra orificiului folicular (fig. 3.23.). T. mentagrophytes asteroides prezintă artrospori mici, iar T. verrucosum artrospori mari — megaspori.

Un parazitism strict endotrix a fost semnalat în cazurile datorite lui M. gypseum. Pentru identificarea speciei se fac culturi.

Fig. 3.23. — Fir de păr cu parazitare de tip endo-ectotrix cu filamente miceliene și spori mici în lanțuri și grămezi (T. mentagrophytes asteroides).

IDR la tricofitină și starea de hipersensibilitate și imunitate. IDR la tricofitină este aproape întotdeauna intens pozitivă în dermatofițiile inflamatorii supurative, putînd declanșa, după 24—72 de ore, o reacție focală (cu exacerbarea congestiei leziunilor) și chiar cu apariția de tricofitide, de tipul lichenului tricofitic.

Intensitatea acestui test relevă atît înaltul grad de hipersensibilitate cît și eficiența imunității celulare din aceste tricofiții.

Prin violența reacțiilor inflamatorii, pe plan clinic se evidențiază înaltul grad de hipersensibilitate față de agenții cauzali, de obicei zoofili. Pe de altă parte, vindecarea spontană a acestui tip de dermatofiții, starea refractară la reinfecție, dispariția leziunilor superficiale coexistente, raritatea sau absența dermatofiților în leziuni, sînt mărturii de necontestat ale unei ridicate și eficiente reactivități imunocelulare specifice.

Tricofitidele sînt frecvent întîlnite în dermatofițiile supurate îmbrăcînd forma de lichen tricofitic, de erupție eritemato-papuloasă, eritemato-veziculoasă, de eritem nodos.

Profilaxie. Măsurile de profilaxie sînt similare cu cele discutate la celelalte manifestări dermatofitice. O atenție deosebită trebuie acordată prevenirii contaminării de la animale.

Tratament. Cu toate că tricofițiile inflamatorii supurate prezintă tendință la vindecare spontană, ele trebuie tratate cu grijă și cît mai devreme, pentru a evita apariția cicatricelor care pot fi uneori alopecice și inestetice, pentru a împiedica contaminarea anturajului și chiar o eventuală evoluție spre o dermatofiție profundă cronică (granulom Majocchi).

Scanned with OKEN Scanner

pe o lungime de cîțiva mm deasupra orificiului folicular (fig. 3.23.). T. mentagrophytes asteroides prezintă artrospori mici, iar T. verrucosum artrospori mari — megaspori.

Un parazitism strict endotrix a fost semnalat în cazurile datorite lui M. gypseum. Pentru identificarea speciei se fac culturi.

Fig. 3.23. — Fir de păr cu parazitare de tip endo-ectotrix cu filamente miceliene și spori mici în lanțuri și grămezi (T. mentagrophytes asteroides).

IDR la tricofitină și starea de hipersensibilitate și imunitate. IDR la tricofitină este aproape întotdeauna intens pozitivă în dermatofițiile inflamatorii supurative, putînd declanșa, după 24—72 de ore, o reacție focală (cu exacerbarea congestiei leziunilor) și chiar cu apariția de tricofitide, de tipul lichenului tricofitic.

Intensitatea acestui test relevă atît înaltul grad de hipersensibilitate cît și eficiența imunității celulare din aceste tricofiții.

Prin violența reacțiilor inflamatorii, pe plan clinic se evidențiază înaltul grad de hipersensibilitate față de agenții cauzali, de obicei zoofili. Pe de altă parte, vindecarea spontană a acestui tip de dermatofiții, starea refractară la reinfecție, dispariția leziunilor superficiale coexistente, raritatea sau absența dermatofiților în leziuni, sînt mărturii de necontestat ale unei ridicate și eficiente reactivități imunocelulare specifice.

Tricofitidele sînt frecvent întîlnite în dermatofițiile supurate îmbrăcînd forma de lichen tricofitic, de erupție eritemato-papuloasă, eritemato-veziculoasă, de eritem nodos.

Profilaxie. Măsurile de profilaxie sînt similare cu cele discutate la celelalte manifestări dermatofitice. O atenție deosebită trebuie acordată prevenirii contaminării de la animale.

Tratament. Cu toate că tricofițiile inflamatorii supurate prezintă tendință la vindecare spontană, ele trebuie tratate cu grijă și cît mai devreme, pentru a evita apariția cicatricelor care pot fi uneori alopecice și inestetice, pentru a împiedica contaminarea anturajului și chiar o eventuală evoluție spre o dermatofiție profundă cronică (granulom Majocchi).

Scanned with OKEN Scanner

În scop terapeutic, se va asocia Griseofulvină per os, 15—20 mg/kg corp/24 ore cu tratamentul local. Acesta din urmă va consta din epilația manuală, drenarea colecțiilor purulente, aplicații de comprese umede antiinflamatorii și antifungice și mai tîrziu badijonări de 2 ori pe zi cu alcool iodat 1% sau cu loțiune sau cremă cu Clotrimazol. La nevoie, cu efect antiinflamator. se pot folosi și corticoizii per os în doze mici și în cură scurtă.

3.3.6. DERMATOFIȚIILE PROFUNDE CRONICE

În acest capitol intră diferite entități clinice, despărțite de limite nu atît de nete, dintre care unele fără și altele cu participare extracutanată.

Granulomul tricofitic Majocchi (dermatofiția granulomatoasă), descris în 1883 de Majocchi, este o tricofiție nodulară cronică rară, localizată de obicei în pielea capului sau barbă și precedată de, sau asociată cu, o tricofiție acută (Kerion Celsi, herpes circinat). Granulomul tricofitic nu se însoțește de simptome subiective și nu este contagios.

Etiologie. Agenții dermatofitici mai frecvent întîlniți sînt T. violaceum și T. tonsurans și mai rar T. mentagrophytes, T. verrucosum, T. schönleini, T. rubrum.

Răspîndire geografică și epidemiologie. Majoritatea leziunilor de dermatofiție granulomatoasă cronică au fost semnalate în Italia, o serie de cazuri au mai fost descrise în URSS, SUA, Franța, Japonia etc.

Această dermatofiție nu este contagioasă. Se întîlnește cu precădere la băieți între 6—15 ani, dar au fost semnalate cazuri și la vîrstnici între 60—70 de ani.

Aspecte clinice. În 50% din cazuri, granulomul tricofitic se localizează în pielea capului, în 32% în barbă și numai în 12% la nivelul pielii glabre.

În 85% din cazuri granulomul tricofitic se dezvoltă la purtătorii unei dermatofiții preexistente (Pinetti). Începe printr-o serie de papule și mici noduli intradermici, netezi, strălucitori, de culoare puțin roșetică, de consistență fermă, alopecici, sensibili la presiune, dar nedureroși spontan, care după cîteva luni de zile cresc în volum și ajung de talia unei cireșe sau unui ou, devenind reliefați, cianotici, de consistență păstoasă, putînd conflua în placarde boselate sau vegetante, puțin dureroși, care cîteodată se ulcerează, lăsînd să se scurgă un lichid hematic ce conține resturi gălbui. Unii noduli se resorb în 4—5 luni, fără să lase cicatrice, în timp ce alții ajung la necroză centrală și după resorbția lor rămîne o cicatrice scleroasă, atrofică sau hipertrofică. De regulă nu se întîlnesc adenopatii satelite.

În afara acestei forme nodulare, au mai fost descrise alte manifestări cu caracter granulomatos precum forme circumscrise pseudo-tumorale sau elefantiazice, denumite pseudoblastoame tricofitoide și forme diseminate foarte apropiate de maladia dermatofitică.

Ca *complicații* amintim: suprainfecția microbiană a granuloamelor ulcerate care accentuează supurația, determină adenopatii satelite și agravează caracterul inestetic al cicatricelor.

Patogenie. Sabouraud în 1910, susținea că reacția granulomatoasă ar fi datorită efracțiunii în derm a unor fragmente keratinizate, ca urmare a rupturii epiteliului folicular. În 1940, Negroni și alții arată că ar fi vorba de tricofitide papulo-nodulare, sprijinindu-se pe faptul că nu a putut să reproducă experimental maladia, dacă n-a fost precedată de o tricofiție superficială.

Scanned with OKEN Scanner

Mai recent, Pinetti, admiţind că unele tricofitide ar putea avea o structură granulomatoasă, relevă totuşi că granulomul Majocchi, spre deosebire de tricofitide, conţine constant elemente fungice, că IDR la tricofitină este absentă sau slab pozitivă şi că boala are o evoluţie progresivă cronică.

S-a remarcat că malnutriţia, mizeria fiziologică, radioterapia, tratamentele cu corticoizi, deficienţa imunocelulară ar putea favoriza dezvoltarea unui granulom dermatofitic. Experimental s-a arătat că un dermatofit poate să se dezvolte şi să persiste în formaţiunile granulomatoase.

Examenul micologic se face din scuamele din vecinătate, din resturile de peri, din secreţiile leziunilor ulcerate sau prin puncţie din nodulii ramoliţi. Este' nevoie de examene repetate şi laborioase pentru a putea evidenţia la microscop sau în culturi dermatofitul cauzal.

Examenul histopatologic este, de asemenea, necesar pentru un diagnostic de certitudine. Cu ajutorul coloraţiei PAS se pot pune în evidenţă filamente miceliene în resturile pilare şi cîteodată în infiltratele care le înconjură. Se pune problema unui diagnostic diferenţial cu un Kerion Celsi asociat cu adenopatie şi eventual cu un micetom care elimină grăunţi din fistulele sale şi din nodulii şi gomele respective. Examenele micologic şi histopatologic precizează diagnosticul.

Tratamentul constă în asocierea terapiei generale cu Griseofulvină sau Ketoconazol, cu aplicaţiile antifungice locale, cu derivaţi de Imidazol, Clotrimazol.

Dermatofiţia foliculară granulomatoasă a gambelor (Wilson). Această afecţiune a fost descrisă în 1952 de Wilson, sub denumirea de „granulom tricofitic datorit Tr. rubrum", ce atinge cu precădere gambele femeilor şi se manifestă prin noduli foliculari şi perifoliculari.

În afara Tr. rubrum, cel mai frecvent implicat, au mai fost izolaţi şi alţi dermatofiţi: Tr. mentagrophytes, T. verrucosum, T. interdigitale, T. schönleini, T. terrestre, M. gypseum.

Afecţiunea apare de obicei la purtătorii unei dermatofiţii a picioarelor şi unghiilor, în urma unei autoinoculări traumatice, a microtraumatismelor datorite raderii sau epilaţiei perilor de pe gambe, fapt ce explică predominenţa afecţiunii la femei în proporţie de 97,8% din cazuri (Pinetti).

Perturbările imunitare, terapia cu corticoizi, purtarea ciorapilor sintetici ce împiedică evaporarea, tulburările circulatorii joacă un rol favorizant în dezvoltarea acestei dermatofiţii.

Aspect clinic. Leziunile sînt, în general, unilaterale, de predilecţie pe faţa antero-laterală a gambei şi gleznei, mai rar pe antebraţe şi aproape întotdeauna secundare unei dermatofiţii preexistente. În jurul sau în vecinătatea unor mici placarde herpetiforme, adesea discrete, se dezvoltă un număr de noduli duri, relativ profunzi, reliefaţi, care pot conflua în plăci, cu peri rupţi la cîţiva mm de emergenţă. Elementele nodulare se pot resorbi în 3—4 luni, mai rar se ulcerează şi necrozează, fiind urmate de o cicatrice deprimată.

Singura complicaţie poate fi suprainfecţia cu piococi.

Diagnosticul diferenţial se pune cu foliculita microbiană, cu caracter mai acut, mai puţin infiltrativă, cu tuberculidele papulo-necrotice, cu eritemul nodos.

Examenul micologic şi histopatologic permit diagnosticul de certitudine. Coloraţia PAS permite evidenţierea filamentelor miceliene în stratul cornos şi artrospori în foliculi, cîteodată în resturile pilare din infiltrate.

Scanned with OKEN Scanner

IDR la tricofitină este negativă sau slab pozitivă.

Tratamentul este similar celui din granulomul Majocchi.

Dermatofiția granulomatoasă extensivă. Această dermatofiție granulomatoasă perifoliculară purulentă și extensivă, cu evoluție cronică, este rară și se localizează de predilecție în pielea capului. Se prezintă sub aspectul unor multiple focare nodulare dermohipodermice, ce comunică între ele prin traiecte fistuloase și ajung în final la alopecie cicatriceală. Nodulii emisferici, ce pot măsura 5—20 mm, de consistență fermă, elastică sau păstoasă, apar pe leziuni de tricofiție cronică a pielii capului și evoluează lent spre ramolisment și fistulizare. Din focarele fistuloase iese un puroi galben închis, ce conține fragmente de peri. Confluența mai multor noduli dă naștere unor placarde boselate, ale căror cavități comunică între ele.

Pe plan patogenic ar fi vorba de o reacție hiperergică, necrotică, purulentă și granulomatoasă cauzată de penetrația după distrucția foliculului, a fragmentelor de peri parazitați pînă în hipoderm. IDR la tricofitină este în general pozitivă. Injecțiile cu tricofitină, în scop diagnostico-terapeutic în cursul unei tricofiții cronice, au putut declanșa o astfel de dermatofiție granulomatoasă extensivă.

Dintre agenții etiologici, au fost izolați T. tonsurans, T. violaceum, T. mentagrophytes. Această severă dermatofiție, ce ajunge în mod obișnuit la alopecie cicatriceală, atinge, mai ales, copiii și adulții tineri, ea constituind o complicație a unei tricofiții cronice torpide a pielii capului, la subiecți debilitați. Este destul de rară și netransmisibilă.

Diagnosticul diferențial se face cu o afecțiune de origine microbiană asemănătoare clinic cu aceasta, care atinge și pielea glabră și ia denumirea de acnee conglobată.

Evoluție și prognostic. Afecțiunea are o evoluție foarte lentă, fără tendință locală de vindecare, cu prognostic local rezervat și în final cu alopecie cicatriceală definitivă.

Examenul micologic se efectuează din peri, scuame și materialul purulent ce iese din fistule sau prin puncționare. La examenul microscopic se pot evidenția filamente și artrospori. Culturile sînt dificile și trebuie făcute pe mai multe medii.

Examenul histopatologic cu coloratia PAS pune în evidență filamente în stratul cornos și în fragmentele de păr — artrospori și filamente.

Tratamentul constă în Griseofulvină *per os*. Poate fi avut în vedere și un tratament cu Ketoconazol, 200—400 mg/zi, ca și extirpări chirurgicale a focarelor și desigur aplicații locale antifungice cu derivați de Imidazol.

Dermatofiția granulomatoasă cu focare diseminate (dermatofitoza profundă sau Tinea universalis granulomatosa). Această maladie dermatofitică este o dermatofiție profundă, cu evoluție cronică, care invadează dermul, hipodermul, ganglionii, viscerele, oasele, putînd determina septicemii cu sfîrșit letal.

Entitate nosologică descrisă pentru prima dată de Hadida și Schousboe în 1959, dermatofiția granulomatoasă în focare diseminate este foarte rar întîlnită, pînă recent fiind descrise cca 40 de cazuri.

Afecțiunea se întîlnește la indivizi cu mare deficiență a imunității celulare, cu tulburări endocrine sau mizerie fiziologică etc.

Inocularea profundă se face din focarele superficiale pruriginoase în urma scărpinatului.

Scanned with OKEN Scanner

Boala atinge în special adulţii purtători de mulţi ani ai unei tricofiţii cronice sau a unui favus cu localizări multiple în pielea capului, pielea glabră, la unghii. Agenţii patogeni izolaţi: T. schönleini, T. verrucosum, T. tonsurans, T. violaceum.

Aspecte clinice. Pe leziunile tricofitice superficiale preexistente sau în vecinătatea lor apar leziuni nodulare profunde ce ajung la cîţiva centimetri diametru, care pot rămîne izolate sau confluate în placarde. Nodulii respectivi, un fel de gome, au la început o consistenţă fermă apoi devin fluctuenţi, se ulcerează şi fistulizează, după care urmează cicatrizări. Pot apare şi adenopatii regionale ce ajung a fistuliza şi ele.

Boala se poate extinde la organele interne, cu atingerea ficatului, splinei, arterelor, oaselor şi desigur cu prognostic foarte grav. Evoluţia durează ani de zile şi ajunge la exitus în cele mai multe cazuri.

Examen micologic. Examenul microscopic direct şi culturile vor fi efectuate atît din leziunile superficiale cît şi din cele profunde şi, desigur, pot fi practicate hemoculturi.

Examenul histopatologic cu ajutorul coloraţiei PAS a evidenţiat elemente fungice la toate nivelele.

Problema tratamentului este foarte dificilă, rămînînd deschis pentru toate medicaţiile generale ce se utilizează în dermatofiţii: Griseofulvină, Ketoconazol.

Micetomul dermatofitic. Micetomul dermatofitie este o afecţiune extrem de rară, pînă recent în literatură fiind descrise numai 5 cazuri, în 4 dintre acestea agentul patogen fiind M. ferrugineum, iar într-un alt caz T. rubrum.

Leziunea apare la subiecţi atinşi în prealabil de o dermatofiţie cronică şi se dezvoltă prin pătrunderea prin efracţiune a materialului contaminant în ţesuturile profunde, adesea în urma unui traumatism.

După mai mulţi ani la un pacient cu o dermatofiţie cronică apar mai multe formaţiuni dermo-hipodermice, roşu-violacee, mobile pe planurile profunde, de consistenţă fermă şi în acelaşi timp elastică, care se deschid la suprafaţa tegumentului prin traiecte fistuloase din care se scurg grăunţi de un alb-gălbui, formaţi din grămezi de filamente miceliene împletite. S-aù semnalat cazuri în pielea capului, la ceafă la adulţi.

Micetomul dermatofitic nu se deosebeşte clinic de micetoamele cauzate de alţi agenţi cauzali, totuşi este întotdeauna întovărăşit de o dermatofiţie cronică pe care un examen atent o evidenţiază.

Se mai pune problema diferenţierii de o actinomicoză cervico-facială, care prezintă o duritate lemnoasă, de granulomul Majocchi, care nu prezintă grăunţi. Prognosticul vital este favorabil.

Tratamentul cu Griseofulvină în doze obişnuite poate duce la vindecare.

Alte forme de dermatofiţii profunde citate: dermatofiţia granulomatoasă foliculară profundă a regiunii inghino-crurale,a pavilionului urechilor, granulomatoza desfigurantă a nasului şi buzelor etc.

3.3.7. FIZIOPATOLOGIA ŞI IMUNOLOGIA DERMATOFIŢIILOR

Fiziopatologia dermatofiţiilor este determinată de interacţiunea dintre capacitatea invazivă, virulenţa paraziţilor fungici implicaţi şi terenul gazdei.

Scanned with OKEN Scanner

Astfel, în timp ce dermatofiții antropofili, cei mai frecvent întîlniți în etiologia dermatomicozelor, adaptați la habitatul cutanat uman, produc manifestări superficiale sau de intensitate mai redusă, cei zoofili, mai puțin adaptați la gazda umană, sînt mai agresivi determinînd manifestări zgomotoase, de tip inflamator acut, prin toxinele și produșii de metabolism ce-i eliberează din focarele unde sînt cantonați.

Problema virulenței dermatofiților nu este încă definitiv rezolvată. S-a relevat că aceștia sînt cu atît mai virulenți cu cît conțin o mai mare cantitate de aleurii și fusuri, astfel explicîndu-se caracterul inflamator accentuat al dermatofițiilor de origine animală. Dar nici T. schönleini, T. violaceum — dermatofiți antropofili ce pot produce alopecii cicatriceale definitive nu sînt mai puțin patogeni, însă M. ferrugineum este foarte patogen prin marea sa putere de contagiune.

Acțiunea dermatofiților se restrînge la structurile keratinizate, moarte, respectiv stratul cornos al pielii, părul și unghiile. Ei constituie grupul fungilor keratinofilici patogeni întrucît substratul selectiv de dezvoltare a lor este reprezentat de structurile keratinice, țesuturi cu vitalitate mult diminuată. Se pare că elementele esențiale de hrană a dermatofiților nu ar fi în fond keratinele ci anumite substanțe ce iau naștere în cursul keratinogenezei (hidrocarbonați și substanțe azotate libere), fapt ce ar distruge scheletul structural, lăsînd moleculele de keratină libere. O serie de studii electronooptice și cu fluorescență indică că fungii pătrund în păr prin digestie enzimatică.

Rolul terenului. O serie de factori generali și locali pot facilita apariția și evoluția clinică a dermatofiților. Dinamica hormonilor explică receptivitatea față de anumite dermatomicoze la diferite vîrste. Se știe că microsporia, și în mare măsură tricofiția uscată și favusul, sînt apanajul copilăriei. Către pubertate, sub influența transformărilor hormonale ce se produc în organism, microsporia, și în majoritatea cazurilor tricofiția uscată se vindecă.

Receptivitatea crescută pentru aceste pilomicoze în copilărie se datorează nivelului scăzut al secreției sebacee și respectiv cantității foarte mici de acizi grași polinesaturați cu efect fungistatic de la suprafața pielii.

Odată cu pubertatea și cu impregnarea androgenică proprie acestei vîrste, secreția sebacee ce este sub controlul direct al acestor hormoni se accentuează și odată cu ea crește și nivelul acizilor grași polinesaturați antifungici, care aduc vindecarea pilomicozelor amintite.

Epidermofiția, spre deosebire de micozele pielii capului, se întîlnește mai frecvent la adulți decît la copii, dată fiind accentuarea secreției sudorale la vîrsta adultă, în zonele de predilecție pentru această dermatomicoză.

S-a mai relevat rolul disfuncțiilor ovariene în tricofiția cronică la femeile adulte. Diabetul reprezintă un teren propice nu numai pentru candidomicoză, dar și pentru epidermofiții și onicomicoze. Boala Cushing și hiperproducția de corticosteroizi, terapia îndelungată cu steroizi prin modificarea ce o produc la nivelul stratului cornos, favorizează pitiriazisul versicolor.

Infecțiile cronice, stările de debilitate și denutriție, avitaminoza A și C, favorizează apariția favusului și tricofiției „cronice" a adultului.

Perturbări ale SNC au mai fost semnalate în patogenia tricofiției cronice. Unele disfuncții ale sistemului nervos periferic, tulburări funcționale ale circulației periferice, acro- și eritrocianoză favorizează Tinea pedis, unguium și manum.

Scanned with OKEN Scanner

Terenul ihtiozic predispune la forme extensive de rubrofiție. Sudoarea mai alcalină de la plicile inghinale, axilare, din regiunea plantară favorizează dezvoltarea unor intertrigo-uri dermatofitice sau candidozice. La nivelul cavității bucale sau al mucoasei vulvo-vaginale, candidomicozele se dezvoltă la un pH mai acid.

Hiperhidroza, favorizată și de ciorapii sintetici impermeabili, duce la macerație epidermică și la condiții propice agresiunii dermatofitice în regiunea plantară.

Microtraumatismele creează condiții pentru inocularea dermatofiților.

Alergia și imunitatea. În urma unei infecții dermatofitice, în organismul respectiv se instalează o stare de alergie și imunitate specifică, evidențiată prin răspunsul pozitiv la tricofitină. Tricofitina este principiul activ extras din culturile de tricofitoni zoofili (T. mentagrophytes asteroides etc.). Este un antigen de grup comun tuturor dermatofiților capabili a sensibiliza organismul. Cu acest extract, prin IDR, se obține o reacție intens pozitivă la indivizii purtători de tricofiție supurată profundă, reacție care lipsește la normali. Reacțiile la tricofitină se pozitivează la scurt timp după apariția dermatomicozei și pot rămîne pozitive ani de zile după vindecarea sa.

În ce privește tricofitina — antigen cu proprietăți alergoimunizante, există numeroase preparate. Calitățile tricofitinei sînt legate mai ales de puritatea sa, care crește valoarea sa diagnostică și terapeutică.

În acest sens, se apreciază că cu cît cantități mai mici de antigen pot să pună în evidență o stare de hipersensibilitate, cu atît valoarea sa este mai mare.

Extractele preparate după metoda lui Bruno-Bloch s-au arătat a fi dintre cele mai pure și specifice, dînd reacții pozitive la diluția de 1/1000.

Și dermatofitina preparată de Prof. S. Longhin, un extract glucido-lipidic, dă reacții intens pozitive în toate cazurile de micoze inflamatorii.

Mai recent, diverși cercetători au studiat capacitatea antigenică a diferitelor fracțiuni tricofitinice. Fracțiunea zaharidică este asociată cu reacțiile de tip imediat. în timp ce reacțiile tardive sînt asociate cu fracțiunea peptidică.

Kono, în baza imunizărilor experimentale, arată că antigenitatea cea mai ridicată o au asocierile de polizaharide cu peptide, și mai scăzută — polizaharidele simple. Polipeptidele libere și fracțiunile de acizi nucleici au o activitate intermediară.

Reactivitatea modificată a tegumentelor față de alergenii produși de dermatofiții infectanți se manifestă sub forma a diverse leziuni neinfecțioase, așa-numitele dermatofitide, precum și a apariției hipersensibilizării cutanate relevate prin IDR la tricofitină.

3.3.8. DERMATOFITIDELE (micide, tricofitide)

Apar ca rezultat al reacției dintre antigenii micotici aduși pe cale hematogenă și anticorpii care au sensibilizat tegumentele, realizînd în practică atît alergii imediate cît și tardive sau intermediare.

Pentru a indica dermatomicoza care le-a dat naștere, au fost denumite tricofitide cele care apar în urma tricofiției, microsporide în urma unei microsporii etc. Întrucît tricofitidele sînt cele mai frecvente, se folosește acest termen pentru a desemna și celelalte dermatofitide.

Scanned with OKEN Scanner

Punctul de plecare a dermatofitidelor este în imensa majoritate a cazurilor o micoză supurată. Cei mai frecvent izolați din focarele primitive au fost dermatofiții zoofili: T. mentagrophytes, T. verrucosum, M. gypseum și mai rar cei antropofili: T. violaceum, T. tonsurans, E. floccosum.

Tricofitidele după micoze aflegmazice sînt excepționale. Dermatofitidele apar mai adesea la copii, la începutul evoluției focarului de Kerion Celsi

Fig. 3.24. — Tricofitide ale feței cu punct de plecare din focarul de tricofiție inflamatorie a feței dorsale a mîinii.

sau după un tratament extern, cînd alergia atinge un punct maxim. Reacția inflamatorie permite distrugerea masivă de dermatofiți și prin eliberarea de fracțiuni antigenice, care vor sensibiliza organismul și care vor fi responsabile de dermatofitide. La persoane sensibilizate, IDR la tricofitină poate singură provoca tricofitide. Pentru demonstrarea unei erupții dermatofitidice sînt necesare o serie de condiții: existența unui focar dermatofitic cu prezența de fungi patogeni, absența fungilor în leziunile de tip tricofitide; dispariția spontană a micidelor după eradicarea focarului micotic; reacție pozitivă la IDR cu tricofitină. În afara simptomelor cutanate ale dermatofitidelor, aceste manifestări pot fi însoțite și de unele simptome generale (febră, cefalee, artralgii etc.). Dermatofitidele nu sînt frecvente, ele survin la 5—6% din dermatofițiile cu caracter inflamator.

Aspecte clinice. Tricofitidele lichenoide sau lichenul tricofitic este forma cea mai cunoscută, simulînd ca erupție, lichenul scrofulosorum. Elementele eruptive iau un aspect conic, cît o gămălie de ac, perifolicular, roșietice, prezentînd în vîrf o mică scuamă, veziculă sau pustulă. Erupția apare brusc în puseuri, pe trunchi, dar se poate și generaliza, deseori în 5—7 zile, rareori în 2—3 săptămîni.

O varietate frecventă de dermatofitide este erupția dishidrozică a mîinilor asociată cu Tinea pedis.

Dermatofitidele pot îmbrăca mult mai rar și un aspect morbiliform, scarlatiniform, de tip eritem polimorf, eritem nodos, urticarian, vascularitic, eritem inelar centrifug etc.

Scanned with OKEN Scanner

Punctul de plecare a dermatofitidelor este în imensa majoritate a cazurilor o micoză supurată. Cei mai frecvent izolaţi din focarele primitive au fost dermatofiţii zoofili: T. mentagrophytes, T. verrucosum, M. gypseum şi mai rar cei antropofili: T. violaceum, T. tonsurans, E. floccosum.

Tricofitidele după micoze aflegmazice sînt excepţionale. Dermatofitidele apar mai adesea la copii, la începutul evoluţiei focarului de Kerion Celsi

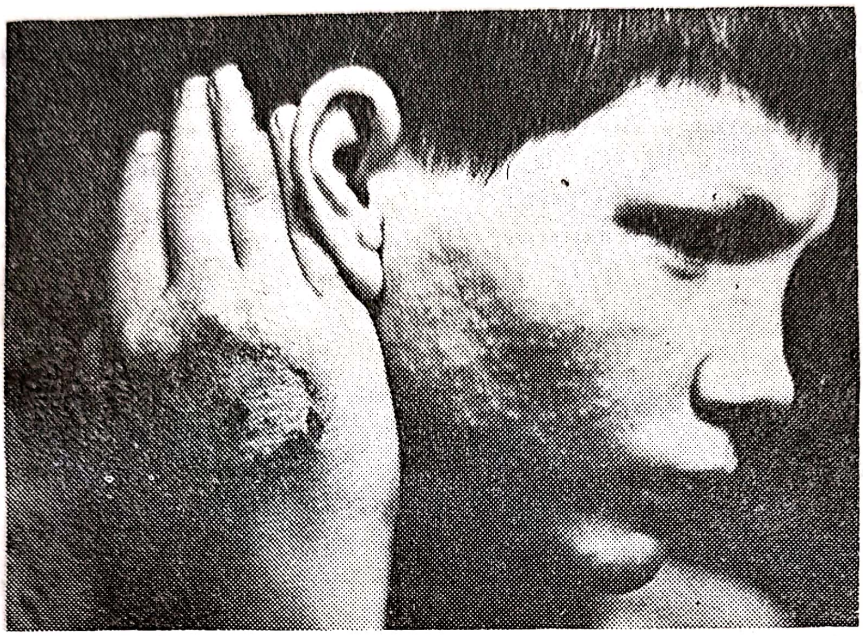


Fig. 3.24. — Tricofitide ale feţii cu punct de plecare din focarul de tricofiţie inflamatorie a feţii dorsale a mîinii.

sau după un tratament extern, cînd alergia atinge un punct maxim. Reacţia inflamatorie permite distrugerea masivă de dermatofiţi şi prin eliberarea de fracţiuni antigenice, care vor sensibiliza organismul şi care vor fi responsabile de dermatofitide. La persoane sensibilizate, IDR la tricofitină poate singură provoca tricofitide. Pentru demonstrarea unei erupţii dermatofitidice sînt necesare o serie de condiţii: existenţa unui focar dermatofitic cu prezenţa de fungi patogeni, absenţa fungilor în leziunile de tip tricofitide; dispariţia spontană a micidelor după eradicarea focarului micotic; reacţie pozitivă la IDR cu tricofitină. În afara simptomelor cutanate ale dermatofitidelor, aceste manifestări pot fi însoţite şi de unele simptome generale (febră, cefalee, artralgii etc.). Dermatofitidele nu sînt frecvente, ele survin la 5—6% din dermatofiţiile cu caracter inflamator.

Aspecte clinice. Tricofitidele lichenoide sau lichenul tricofitic este forma cea mai cunoscută, simulînd ca erupţie, lichenul scrofulosorum. Elementele eruptive iau un aspect conic, cît o gămălie de ac, perifolicular, roşietice, prezentînd în vîrf o mică scuamă, veziculă sau pustulă. Erupţia apare brusc în puseuri, pe trunchi, dar se poate şi generaliza, deseori în 5—7 zile, rareori în 2—3 săptămîni.

O varietate frecventă de dermatofitide este erupţia dishidrozică a mîinilor asociată cu Tinea pedis.

Dermatofitidele pot îmbrăca mult mai rar şi un aspect morbiliform, scarlatiniform, de tip eritem polimorf, eritem nodos, urticarian, vascularitic, eritem inelar centrifug etc.

Scanned with OKEN Scanner

În scopul asanării focarului micotic se face un tratament cu griseofulvină și topice antifungice. Pentru tricofitide se administrează o terapie antiinflamatorie și simptomatică, Locacorten vioform în formele dishidrozice și lichenoide, în cele mai zgomotoase doze mici de corticoizi *per os* și excepțional se poate recurge și la hiposensibilizare specifică.

Imunitatea. În urma unei infecții dermatofitice ia naștere o stare de alergie și o imunitate dobîndită, care nu sînt identice.

Un dermatofit este capabil rareori să invadeze țesuturile, rămînînd cantonat deobicei ca ectoparazit la nivelul straturilor superficiale ale epidermului. În aceste condiții, în teorie se presupune, după unii autori, că nu ar exista o confruntare directă între dermatofiții din țesuturi și sistemul imunocompetent și ca atare ar fi mai dificil de acceptat posibilitatea realizării unui mecanism imunologic eficace, deși există diferite grade de imunitate dobîndită.

Există unele date, puțin numeroase, privitoare la dobîndirea unei rezistențe la reinfecție. Astfel, foarte rar un bolnav mai face o reinfecție după o dermatofiție cu T. verrucosum, mai ales dacă prima manifestare a afectat regiunea păroasă.

Observația că nu s-au produs reinfecții ale pielii capului la 718 copii, care au fost infestați anterior cu M. audouini, sugerează că și în formele aflegmazice de dermatofiții se poate dezvolta o formă de imunitate.

Infecțiile comune, recidivante, precum Tinea pedis și Tinea cruris, care pot persista ani și ani de zile, pledează împotriva realizării unui mecanism imunologic eficient.

Metode investigative. Modificările imunoalergice în dermatofiții pot fi evidențiate atît prin IDR la tricofitină cît și printr-o serie de tehnici cu ajutorul cărora s-au pus în evidență anticorpi serici (precipitine, aglutinine, de fixare e complementului, imunofluorescență indirectă etc.), de asemeni prin testul de transformare limfoblastică etc.

3.3.9. TRATAMENTUL DERMATOFIȚIILOR

O terapie științifică și eficientă a dermatomicozelor trebuie să se călăuzească de următoarele principii generale:

— Nu trebuie prescris niciodată un tratament antifungic înaintea efectuării examenelor micologice de laborator și o dată diagnosticul precizat, trebuie utilizate antifungice specifice active pe tipul de parazit fungic izolat.

— Trebuie aplicat un tratament suficient de prelungit care să asigure vindecarea, ținînd seama că unul dintre cele mai eficiente antifungice ce-l utilizăm în dermatofiții — Griseofulvina — este numai fungistatic și că este necesar un interval de timp diferit pentru ca paraziții fungici să fie eliminați prin descuamarea straturilor epidermice superficiale sau prin creșterea unghiilor și a perilor.

— Trebuie, de asemenea, prevenite recidivele împiedicînd recontaminarea prin noi contacte cu surse de contagiune și înlăturînd pe cît posibil factorii favorizanți ai infecției.

Tratamentul general. Terapia topică antifungică existentă este eficientă în variate manifestări dermatologice. Este în afara oricărui dubiu însă, că, indiferent de durată și de metoda lor de aplicare, preparatele externe nu vor putea asigura vindecarea *per se* a capilomicozelor uscate ale pielii capului și bărbii, a infecțiilor plantare cu T. rubrum și a onicomicozelor dermatofitice.

Scanned with OKEN Scanner

De la aceste constatări și concluzii privind eficiența nesatisfăcătoare a terapiei topice au pornit studiile sistematice pentru descoperirea unor substanțe care, administrate pe cale generală, ar permite keratinocitelor să reziste agresiunii fungice. Primul medicament care, prin administrare orală, a dus la vindecarea dermatofițiilor, a fost Griseofulvina. Efectul acestui antibiotic față de dermatofiți este în principal fungistatic, dar în anumite condiții poate avea și efecte fungicide.

Utilizată larg de peste 2 decenii, Griseofulvina și-a păstrat aceeași eficacitate, ceea ce arată în general absența dezvoltării rezistenței dermatofiților față de acest medicament.

În clinica umană unele cazuri nu răspund totuși la tratamentul cu Griseofulvină. Este posibil ca adaptarea la Griseofulvină să explice într-un număr mic de cazuri ineficacitatea tratamentului. Teoretic această adaptare poate fi depășită dacă se întrerupe tratamentul pentru o perioadă suficient de îndelungată, după care timp se va administra medicamentul în cantitate care să asigure concentrații crescute la nivelul țesuturilor interesate.

Absorbția Griseofulvinei luate *per os* are loc la nivelul intestinului subțire și îndeosebi în duoden. O creștere semnificativă a absorbției se poate obține prin folosirea preparatelor de Griseofulvină micronizate, cu granule fine. Absorbția variază de la o persoană la alta și este influențată de regimul alimentar, fiind mai crescută dacă se administrează medicamentul cu un regim bogat în grăsimi. Ritmul absorbției medicamentului este inițial rapid, după care urmează o absorbție relativ modestă, posibil datorită unui mecanism de autolimitare.

Cea mai mare concentrație în sînge este atinsă la 4 ore după administrare. Griseofulvina se distribuie apoi uniform în majoritatea țesuturilor. Medicamentul se absoarbe rapid, dar este eliminat sau distrus tot rapid, semiviața sa fiind calculată la 24 de ore. Efecte semnificative asupra infecției dermatofitice se observă la 4 zile de la administrare.

Asocierea Griseofulvinei micronizate cu o dietă alimentară bogată în grăsimi, determină nivele mult crescute ale medicamentului în sînge. Se presupune că nivelul seric indică și concentrațiile relative, probabile la nivelul straturilor keratinizate, reflectînd eficacitatea terapiei.

Medicamentul este transportat prin sînge în întreg organismul și respectiv la nivelul tegumentului, în keratinocitele epidermului. Griseofulvina ajunge la baza stratului cornos într-un interval de 48 de ore și atinge de obicei un nivel suficient de ridicat pentru a opri dezvoltarea dermatofiților și a împiedica invadarea în continuare a stratului respectiv de către acești paraziți. Acești fungi sînt îndepărtați pe măsura eliminării straturilor superficiale keratinizate infectate, și a înlocuirii lor cu noi straturi impregnate cu Griseofulvină, rezistente la acțiunea dermatofiților. Timpul necesar pentru vindecare este proporțional cu ritmul epidermopoetic de maturare și înlocuire a keratinocitelor, perioadă în care trebuie asigurat nivelul sanguin al medicamentului prin administrarea de doze de Griseofulvină la intervale regulate.

În afara adaptării dermatofiților la Griseofulvină, care poate explica uneori ineficacitatea tratamentului, în unele rare cazuri absorbția deficitară a medicamentului în tubul digestiv poate fi cauza altor eșecuri terapeutice. Sînt cunoscute cazuri în care tratamentul cu Griseofulvină a eșuat din cauza cantității reduse de lipide în dieta bolnavilor. Administrarea barbituricelor înainte de Griseofulvină determină o reducere a nivelului sanguin al acesteia

Scanned with OKEN Scanner

putînd avea ca efect o eficienţă scăzută a acestui tratament, lucru ce trebuie cercetat în cazurile în care se constată un eşec al terapiei cu acest fungistatic.

Se consideră că ineficienţa tratamentului la nivelul tuturor leziunilor dermatofitice existente este rezultatul unei absorbţii deficitare a medicamentului, în timp ce ineficienţa doar la nivelul anumitor zone, la care în prealabil se obţinuseră rezultate bune, sugerează instalarea unei rezistenţe. Există şi alţi factori care pot determina eşecul tratamentului cu Griseofulvină. Astfel la majoritatea subiecţilor, cel de al patrulea spaţiu interdigital va continua să adăpostească dermatofiţi multă vreme după ce aceştia au dispărut la alte nivele. Adesea se observă că o singură unghie nu a răspuns la tratament, de asemeni persistenţa şi recidiva infecţiei la nivelul plantelor etc. Pentru asemenea situaţii, s-au propus o serie de explicaţii ca: exces de perspiraţie, distrugerea Griseofulvinei de către microorganismele locale, incapacitatea medicamentului de a ajunge la nivelul localizării respective.

Posologie. În prezent medicamentul este livrat sub formă de microparticule în comprimate de 125 mg, ce se administrează pe cale orală. Griseofulvina M (micronizată) este făcută din particule de 4 ori mai mici faţă de Griseofulvina obişnuită, ceea ce-i permite să aibă o acţiune mult mai puternică, dată fiind absorbţia intestinală şi difuziunea mai bună în ţesuturi, respectiv şi în keratina neoformată a epidermului, a părului şi unghiilor, care devin astfel rezistentă la infectarea cu dermatofiţi. În timp, această keratină impregnată cu Griseofulvină, rezistentă la infecţia dermatofitică, înlocuieşte straturile vechi infectate.

În toate tipurile de dermatofiţii cutanate şi cu precădere în epidermofiţiile plantare şi Tinea unguium, Griseofulvinei i se asociază obligatoriu şi medicaţie antifungică externă, de sprijin. Griseofulvina nu influenţează flora intestinală, fiind inactivă faţă de Candida albicans şi bacterii, are însă o serie de alte acţiuni: antireumatică, vasodilatatoare, citostatică precum şi asupra homeostaziei endocrine prin efecte estrogenice.

Mod de administrare. Medicamentul se va lua în timpul sau după cele trei mese principale, cu un regim bogat în grăsimi, care să amelioreze absorbţia. Se recomandă administratrarea la intervale regulate pentru a menţine nivelul concentraţiei sanghine la valori constante. Doza zilnică este de 10—12,5—25 mg/kg corp. În general, este preferabil a prescrie doze mai mari decît doze mici (pentru infecţiile cu T. schönleini este necesară doza de 25 mg/kg corp/zi). Griseofulvina ce poate să fie prescrisă la copil şi la nou-născut este de 10—20 mg/kg. corp/zi.

În comprimate de 125 mg, o administrare eficientă poate fi făcută astfel:

Copii	0—1 an	1/2—1 compr./zi
	1—3 ani	1—2 ” /zi
	3—7 ani	2—3 ” /zi
Peste	7 ani	3—4 ” /zi
Adulţi		4—6—8” /zi

Durata tratamentului este de 4—8 săptămîni pentru tricofiţiile uscate şi favus şi de 6—8 săptămîni şi chiar mai mult pentru microsporiile uscate ale pielii capului.

Griseofulvina a eliminat necesitatea epilării prin iradiere cu raze X; care ar putea fi necesară excepţional de rar — în cazuri care nu răspund complet la terapia antifungică actuală.

Scanned with OKEN Scanner

În onicomicozele de la mîini, durata medie va fi de 6 luni și de aproximativ un an pentru onicomicozele dermatofitice la picioare. Dacă se îndepărtează chirurgical, unghiile, la două săptămîni după începerea terapiei cu Griseofulvină, se poate reduce la jumătate perioada de tratament și cresc șansele de vindecare.

În onicomicoze, doza zilnică la adult va fi de 6 comprimate în primele două luni, pentru a se reduce apoi la 4 comprimate.

În dermatofițiile pielii glabre care reacționează mai bine la tratament, respectiv în epidermofiții, tratamentul general și local trebuie să fie administrat în medie 5—6 săptămîni.

Reacții adverse. În ciuda faptului că este un medicament foarte puternic, toleranța la Griseofulvină este bună, întîlnindu-se remarcabil de puține efecte secundare, cele mai multe de intensitate redusă și cu caracter tranzitoriu. Administrată în circumstanțe normale, la un nivel terapeutic corespunzător, Griseofulvina poate fi considerată ca un medicament lipsit de risc. Se poate asocia însă cu un număr de reacții adverse, cele mai multe minore: somnolență, cefalee, greață, vărsături la începutul tratamentului, uneori diaree, amețeli, insomnii, rareori parestezii ale extremităților, tulburări de coordonare neuromotorie, confuzie mintală, proteinurie tranzitorie. În tratamentele prelungite se pot întîlni nevrite periferice, candidoză orală. Nu se știe care sînt riscurile în cazul bolilor hepato-celulare. Se mai pot rareori observa ginecomastie (la copii), leucopenie moderată și tranzitorie, fotosensibilitate, dermatită exfoliativă.

Griseofulvina pare a avea un efect asupra metabolismului porfirinelor, deoarece administrarea *per os* a unor doze mari din acest antibiotic a dus la depunerea unor mari cantități de porfirine în țesutul hepatic. Se citează excepțional declanșarea unei porfirii ca efect secundar. Un sindrom similar cu LES a fost uneori observat după administrarea de Griseofulvină, fiind posibil ca medicamentul să fi precipitat apariția sindromului pe un teren predispus.

Se mai pot observa rare reacții alergice, urticarie, edem Quincke. Rareori sîntem însă obligați a întrerupe definitiv tratamentul și numai în cazurile de manifestări adverse severe. În majoritatea cazurilor de reacții minore, prin diminuarea dozelor sau întreruperea tratamentului pentru o perioadă de timp dispare fenomenul secundar.

Contraindicații. Insuficiența hepatică, porfiriile, alergiile specifice la Griseofulvină și sarcina în primul trimestru reprezintă condiții care contraindică terapia cu acest medicament. În timpul tratamentului se recomandă evitarea barbituricelor, care scad efectul Griseofulvinei, de asemeni evitarea băuturilor alcoolice întrucît Griseofulvina potențează efectul alcoolului și asocierea cu anticoagulante orale, efectul anticoagulant fiind diminuat de acest antibiotic.

Ketoconazol-ul, introdus mai recent în terapie și prea puțin intrat în uz la noi, este un derivat de Imidazol, cu un spectru larg, care se întinde de la dermatofiți, la fungi dimorfi și la levuri. Se prezintă sub formă de comprimate de 200 mg și de suspensie de 20 mg/ml. Are avantajul de a fi bine rezorbit în tractul gastro-intestinal. În general, efectele secundare sînt discrete, în ultimii ani s-au citat însă și accidente toxice hepatice, ce-i drept foarte rare, dar grave. Problemele legate de terapia cu Ketoconazol au fost pe larg discutate la capitolul cu noi achiziții în terapie, așa că nu insistăm prea mult

Scanned with OKEN Scanner

asupra acestui antifungic. Ketoconazol-ul poate fi folosit în dermatofițiile pielii capului, în onicomicoze și în dermatofițiile pielii glabre. Dozele obișnuite sînt de 10 mg/kg. corp/zi la copii între 6—8 ani și de 5—10 mg/kg corp/zi la copii peste 8 ani și la adulți.

De regulă, doza zilnică satisfăcătoare este de 200 maximum 400 mg.

Tratamentul local. Medicațiile externe sînt în mod obișnuit adjuvante ale Griseofulvinei *per os*, ele putînd fi aplicate și singure în dermatofițiile benigne ale pielii glabre. În acest domeniu există un mare număr de preparate. Vom trece în revistă pe cele mai uzitate și recunoscute ca eficiente.

Antifungicele clasice (pomada Dubreuilh, cu: acid salicilic 1 g, acid benzoic 2 g, vaselină 30 g, D.s. extern) n-au fost înlocuite de antimicoticele moderne. Multe dintre ele sînt folosite și acum în mod curent. Dintre soluțiile care au fost folosite de-a lungul anilor și care sînt folosite și în prezent citățm: alcoolul iodat și salicilat după formula: iod metaloid și acid salicilic *āā* 1 g, alcool 70° ad. 100 g; apoi soluția Lugol pentru comprese: iod metaloid 1 g, iodură de potasiu 2 g, apă dist. 1000 ml. D.s. extern.

Dintre preparatele intrate în uz cu cîteva decenii în urmă, amintim derivații acidului hidroxi- sau trioxibenzoic (Jadith sau Buclosamid-ul românesc), preparate mai puțin eficiente și sensibilizante, derivații acidului undecilenic (Mycodecyl).

Soluțiile pe bază de coloranți (violet și verde de metyl, eozină, fluoresceină) — Streptomicozan-ul românesc — au o mai mică acțiune asupra dermatofiților, fiind mai eficienți în candidomicoze.

Dintre medicamentele antifungice mai recente, merită a fi reținute cele de mai jos:

Tolnaftatul este un produs de sinteză derivat al thiocarbamaților (0—2 naphtyl m, dimethyl-thiocarbanilat), solubil în solvenți organici. Se prezintă în soluție de 1% în polietilenglicol și în cremă 1%; există și sub formă de pudră. Are acțiune favorabilă numai în afecțiunile cutanate determinate de dermatofiți (Tinea pedis, cruris, corporis) și în pitiriazisul versicolor. Nu este eficace în candidomicoze.

Ca produse comerciale se găsește sub denumirea: Tonoftal, Tinactin, Tinaderm, și sub formă de cremă 1%, pudră 2% și soluție 1% și se administrează în aplicații locale de 2—3 ori pe zi.

Clotrimazol-ul (Canesten Bayer). Din punct de vedere chimic este: bisfenil (2-clorfenil-1-imidazol-metan). Se găsește sub formă de cremă 10%; loțiune de 1% în polietilenglicol ; tablete *per os* și tablete vaginale de 100 mg. Are indicații în: dermatofiții (Tinea pedis, Tinea cruris, corporis); eritrasmă pitiriazis versicolor, candidoze cutaneo-mucoase și micoze profunde. Crema și loțiunea se aplică de 2—3 orî/zi, timp de 4—6 săptămîni.

Produse comerciale: Clotrimazol cremă și loțiune — preparate românești și Canesten Bayer.

Miconazole (Econasole, Daktarin) — produs de sinteză, derivat nitrat al Imidazolului, se găsește sub formă de cremă 2% și soluție 1—2%. Este activ asupra dermatofiților, Candidei, asupra unor bacterii gram pozitive, asupra pitiriazisului versicolor, unor mucegaiuri și unor actinomicete, putînd permite un tratament topic unic al micozelor cutanate. În dermatofițiile de tip Tinea pedis, Tinea cruris, Tinea corporis, se aplică în medie 4 săptămîni în pitiriazis versicolor 3—4 săptămîni, în leziunile unghiale 8 luni, în pansamente oclusive cu cremă 2%.

Scanned with OKEN Scanner

Dintre topicele cu spectru antifungic larg, derivați ai Imidazólului, noi intrați în uz, citățm: Nitratul de Miconasole, care se utilizează ca topic, dar se administrează în micozele sistemice și per os sau în fiole i.v., apoi alte topice: Nitratul de Econazol, Nitratul de Izoconazole, Nitratul de Oxiconazole, Bifonazole, Tioconazole etc.

Griseofulvina se folosește și local sub formă de cremă 5—10%, simplă sau cu acid salicilic sau cu acetat de vit. A 0,3% și este utilă în tratamentul infecțiilor cu T. rubrum. În soluție de dimetilsulfoxid, Griseofulvina poate fi folosită ca preparat topic în tratamentul herpesului circinat de proveniență felină.

Mai amintim că, deși dermatocorticosteroizii duc la stimularea metabolismului fungic, ei nu fac să scadă activitatea preparatelor antifungice și pot chiar, în unele cazuri, să amplifice activitatea acestora printr-o mai bună penetrație.

Un topic antifungic foarte eficient este Batrafen-ul — cremă și loțiune (Hoechst).

Conduita tratamentului. Alegerea și durata tratamentului depinde de localizarea dermatofiției și de specia incriminată în determinarea procesului patologic.

Herpesul circinat al pielii glabre reacționează cel mai ușor la tratament. Medicațiile topice (alcool iodat și salicilat — dimineața, pomada Dubreuilh — seara) sînt adesea suficiente pentru a obține o vindecare în 3 săptămîni. Asocierea Griseofulvinei per os în formele mai extinse dă o garanție în plus pentru vindecare.

Dermatofițiile pliurilor (Tinea cruris, Tinea pedis etc.) iau deobicei o alură evolutivă cronică, rebelă și recidivantă cînd nu se utilizează decît antifungicele topice sau cînd se abandonează prematur tratamentul, în urma unei vindecări aparente. Pentru aceste considerente, în aceste manifestări Griseofulvina trebuie asociată cu terapia locală, tratamentul general și local trebuind să fie urmat cel puțin încă o săptămînă după ștergerea leziunilor și 5—6 săptămîni în total. Preparatele antifungice topice, lichide sau pudre, sînt cu precădere recomandate la plici. În aplicațiile topice se va insista asupra zonelor de progresiune, extinzînd aria de aplicare cu 1 cm. în afara leziunilor.

Pilomicozele pielii capului (Tinea capitis). Terapia cu Griseofulvină per os 25 mg/kg corp/zi, timp de 5—6 săptămîni, asociată cu tratamentul local (tundere și raderea părului și aplicarea de antifungice topice) a transformat complet tratamentul manifestărilor de Tinea copitis atît al tricofițiilor uscate date de T. antropofile cît și al microsporiilor de origine umană sau animală, care necesitau altădată roentgenepilație și lungă spitalizare și a dus la scăderea remarcabilă a morbidității prin aceste capilomicoze în țara noastră. Tinea capitis rămîne încă o problemă epidemiologică importantă în numeroase țări ale lumii a treia, unde tratamentul în masă cu Griseofulvină, în campanii, este singura șansă de a reuși eradicarea. Pilomicozele tondante, deși au diminuat mult în țara noastră, ridică unele probleme prin apariția unor mici epidemii în unele școli și colectivități închise de copii.

Dintre tondante, cele mai frecvente sînt datorate M. canis, care au însă o evoluție considerabil scurtată prin terapia cu Griseofulvină. Favusul datorat T. schönleini, care era foarte rebel și lăsa alopecii cicatriceale definitive, este foarte bine influențat de terapia cu Griseofulvină per os, încît astăzi la noi în țară se întîlnesc foarte rar cazuri de favus.

Scanned with OKEN Scanner

Onicomicozele dermatofitice ridică, pe plan terapeutic, probleme dintre cele mai dificile, deoarece antifungicele locale pătrund foarte greu în lamele unghiale.

Am vorbit mai înainte de terapia de durată a onicomicozelor cu Griseofulvină *per os*, asociată cu ablația chirurgicală a unghiilor, metodă frecvent practicată. Mulți bolnavi nu acceptă cu ușurință această metodă. Pentru aceasta, s-au căutat noi metode de îndepărtare a unghiilor bolnave cu ajutorul unor substanțe cu puternică acțiune onicolitică. Dintre metodele ce folosesc substanțe puternic keratolitice în liza unghiilor infectate, cea mai eficientă ni se pare tehnica preconizată de autorii americani cu uree 40% în aplicații ocluzive de 5—6 zile, care duce la foarte bune rezultate și este utilizată, și în clinica I Dermatologie, desigur asociată cu terapia cu Griseofulvină *per os*, de durată și cu aplicații antifungice locale după înlăturarea lamei unghiale.

Tricofițiile inflamatorii supurative (Kerion Celsi, sicozis al bărbii), datorite în principal tricofitonilor zoofili (T. mentagrophytes asteroides, T. verrucosum), care au tendință la vindecare spontană prin eliminarea perilor parazitați și a puroiului, se tratează prin pansamente umede cu soluție iodo-iodurată (Lugol), schimbate la 3 ore, cîteva zile, pînă la căderea crustelor și cedarea fenomenelor inflamatorii. În același timp se face și o epilare manuală cu pensa a perilor din focarele leziunilor, precum și a celor din jur. Cînd placardele s-au turtit și supurația a încetat, se poate trece la badijonare zilnică a pielii păroase respective, timp de 3—4 săptămîni, cu o soluție de alcool iodat și acid salicilic 1—2%. Uneori tratamentul local este suficient pentru a asigura vindecarea.

În cazurile de kerioane multiple, cu supurații masive, se preconizează asocierea tratamentului general cu Griseofulvină. Înaintea introducerii Griseofulvinei, se efectua frecvent tratamentul cu tricofitină subcutanat sau i.m., de obicei la 2 zile începînd cu 0,3—0,5 ml și ridicînd progresiv pînă la 1,5 ml, în total un număr de 10—15 injecții.

Griseofulvina *per os* pare să scurteze lungimea evoluției și de obicei se folosește și în aceste forme de dermatofiție, mai ales în cele ce se însoțesc de reacții inflamatorii foarte intense.

Sînt autori care arată că aceste manifestări dermatofitice trebuie tratate cu Griseofulvină, doar dacă sînt diagnosticate într-o fază de început, deoarece este îndoielnic că Griseofulvina poate influența evoluția acestor infecții, dacă nu se administrează la maximum 2 săptămîni de la instalarea infecției, deși poate să împiedice dezvoltarea unor leziuni noi.

Foliculitele tricofitice cu evoluție cronică și torpidă (gambe, fese) trebuie tratate sistematic prin Griseofulvină și antifungice topice. În adoptarea conduitei terapeutice, un rol important îl are evoluția clinică a leziunilor și identificarea speciei de dermatofit prin culturi.

Dermatofițiile de origine umană, mai ales cele datorite lui T. rubrum, sînt mult mai rebele și au tendință la recidive în care situație tratamentul general și local va fi aplicat timp de 6—8 săptămîni și reluat în caz de recidivare.

Scanned with OKEN Scanner

3.4. KERATOMICOZELE

Sub această denumire, Arievici înțelege micozele cele mai superficiale, strict limitate la invadarea epidermului cornos și în care reacția organismului este numai locală, iar semnele subiective sînt de obicei absente sau foarte reduse.

Cele mai importante afecțiuni din acest grup sînt: pitiriazisul versicolor și eritrasma.

3.4.1. PITIRIAZISUL VERSICOLOR

Pitiriazisul versicolor, prin caracterul său benign, este o micoză banală, care pune însă probleme în practica medicală pe plan general, prin incidența sa ridicată în rîndul populației, iar pe plan individual prin handicapul său inestetic. Această micoză superficială este constituită din macule de culori variabile, de unde și calificativul de versicolor. Ca distribuție geografică, este mai răspîndită în țările calde unde poate atinge 36—50% din populație.

În țările cu climat temperat, această epidermomicoză reprezintă 1,5—4% dintre maladiile dermatologice.

Etiologie. Agentul patogen al pitiriazisului versicolor a fost descris pentru prima oară în 1846 de Eichstedt, clasificat apoi de Ch. Robin în genul Microsporum și denumit M. furfur.

În 1899, Baillon îi contestă apartenența la genul Microsporum și creează genul Malassezia furfur, nume ce se mai utilizează și astăzi.

În 1951, Gordon M.A. a reușit să cultive din scuamele de pitiriazis versicolor, cu regularitate, două levuri lipofile, Pityrosporum orbiculare și Pityrosporum ovale. El a cultivat aceste levuri lipofile și din pielea normală a pacienților.

În baza studiilor sale, acest cercetător a avansat cu prudență ipoteza eventualului rol etiologic al P. orbiculare în pitiriazisul versicolor. După el, o serie de noi cercetări se vor forța să confirme sau să infirme această ipoteză.

Într-o foarte interesantă și documentată monografie din 1977, Avram A., în baza argumentelor aduse de studiile a numeroși autori, consideră că agentul etiologic al Pitiriazisului versicolor este Pityrosporum orbiculare și că vechea denumire de Malassezia furfur ce mai persistă ar fi lipsită de fundament științific.

În lucrarea sa, acest autor relevă totodată importantele achiziții dobîndite în ultimele decenii în domeniul acestei afecțiuni, privind existența saprofită a agentului cauzal pe pielea majorității indivizilor, a încadrării științifice și cultivării parazitului, a cunoașterii formelor clinice atipice, fruste și inaparente, a explicării mecanismului patogen ce stă la baza pitiriazisului acromiant etc.

În favoarea rolului etiologic al Pityrosporum-ului orbiculare, în P.V. ar pleda identitatea morfologică a elementelor din culturile de P. orbiculare cu cele ce se observă la examenul microscopic al scuamelor din de P.V.; de asemeni, fluorescențe asemănătoare a coloniilor de Pityrosporum cu cea din leziunile clinice de P.V.; o anumită asemănare morfologică la microscopul electronic, prezența unei fracțiuni antigenice comune; transmiterea după unii autori a bolii experimentale cu agentul ce s-a dezvoltat în culturi etc.

Scanned with OKEN Scanner

În tratatul de micologie medicală din 1984 al lui D. Grigoriu, J. Delacrétaz și D. Borelli, sînt citate și cîteva argumente ce ar contraveni rolului etiologic al P. orbiculare în pitiriazisul versicolor, considerente pentru care acești autori apreciază că pînă la o mai amplă informare este preferabil a socoti rolul Pityrosporumului ca nesigur și de a denumi în continuare agentul P.V. Malassezia furfur. Ei arată că patogenia P.V. rămîne într-o oarecare măsură nesigură. Remarcă însă ca și Avram A. că leziunile se localizează îndeosebi în regiunile bogate în glande sebacee și niciodată pe palme și plante, lipsite de aceste glande, că afecțiunea atinge cu mult mai mult adulții tineri decît copii și bătrîni a căror suprafață cutanată conține mai puține lipide.

După ce am arătat disputele existente privitoare la agentul etiologic al P.V., am vrea să remarcăm că argumentația adusă de Avram A. ni se pare foarte plauzibilă și coerentă în explicarea patogeniei acestei dermatoze, pentru care fapt vom folosi în continuare tezele susținute în lucrarea sa.

Epidemiologia pitiriazisului versicolor se aseamănă cu cea a candidomicozelor care, precum se știe (cu excepția formelor veneriene și cele dobîndite ale nou-născutului), sînt lipsite de contagiozitate interumană. Noțiunile recente privitoare la pitiriazisul versicolor relevă că agentul cauzal al bolii trăiește saprofit pe pielea umană, coeficientul de purtători sănătoși fiind foarte ridicat (85%), de asemenea, că factorul etiologic provine foarte rar de la o sursă externă. P.V. este, de altfel, foarte puțin contagios de la un om la altul, cazuri de transmitere conjugală fiind foarte rare. Pitiriazisul familial la părinți și copii, la frați și surori, nu este excepțional, dar el se explică mai mult printr-o predispoziție genetică decît prin contagiozitate. Incidența ridicată a P.V. este datorită nu atît contagiozității bolii, care este redusă, cît mai ales prin virarea agentului comensal din starea saprofită la viața parazitară sub influența a diverși factori favorizanți.

Factorii favorizanți ai apariției P.V. sînt multipli, fiziologici și patologici. Ei acționează printr-un mecansim comun ce determină virarea de la starea saprofită la cea parazitară, care constă în dobîndirea fazei filamentoase cu păstrarea în același timp și a fazei levurice, cu spori în general rotunzi. Această dublă morfologie este porprie fazei parazitare a pitiriazisului versicolor.

Factorii fiziologici favorizanți. Pityrosporum orbiculare este o levură lipofilă și lipodependentă, grăsimile reprezentînd substratul său vital. Are o puternică activitate lipazică, iar în mediul său de cultură dacă se adaugă colesterol și esteri ai săi s-au putut obține filamente asemănătoare cu cele ce se observă în petele de pitiriazis versicolor. În acest fel se explică prezența leziunilor de pitiriazis versicolor în zonele cu glande sebacee și absența lor pe palme și plante, unde aceste glande lipsesc.

Hipersecreția sudorală și umiditatea joacă și ele un rol primordial în patogenia pitiriazisului versicolor, ca în toate micozele superficiale. Pacienții cu hiperhidroză abundentă sînt atinși într-un coeficient ridicat de pitiriazis versicolor (40%). S-a remarcat, de asemenea, o incidență ridicată a bolii în mediile în care se transpiră mult (spălătorii, băi etc.). De asemenea, nu trebuie omisă importanța ce o are lenjeria de corp ce poate împiedica evaporarea sudorii și menține pielea umedă.

Căldura și transpirația în timpul expunerii la soare favorizează virajul agentului etiologic comensal al pielii spre viața parazitară, astfel explicîn-

Scanned with OKEN Scanner

du-se un număr de cazuri de boală apărute după cure heliomarine. Căldura umedă din anumite zone tropicale și verile umede din unele zone temperate favorizează, de asemenea, o incidență ridicată a bolii. Graviditatea este și ea un factor favorizant, fie că stimulează apariția, fie agravarea keratomikozei.

Factorii favorizanți patologici. Predispoziția genetică — s-a susținut existența unei susceptibilități dispoziționale la această infecție, care se transmite genetic. Astfel, se cunosc cazuri de frați și surori care au boala, deși trăiesc în regiuni diferite.

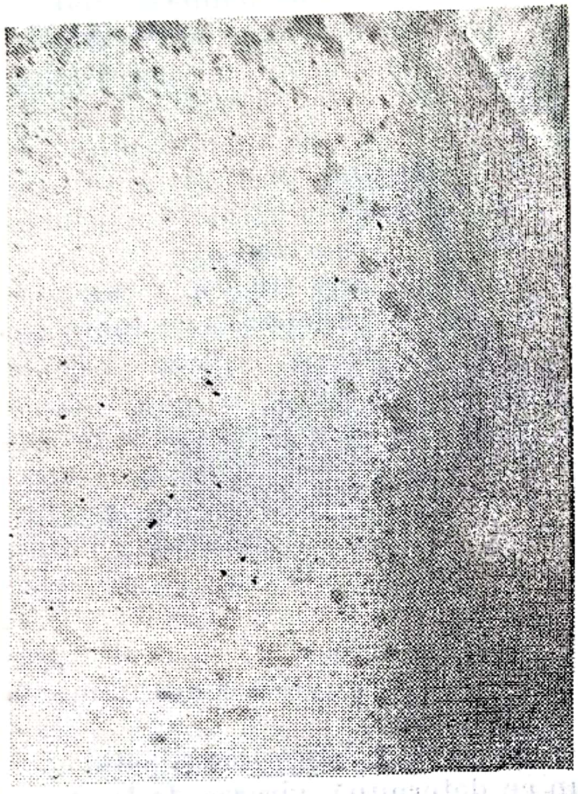


Fig. 3.25. — Pitiriazis versicolor.

Hipercorticismul endogen, precum sindromul Cushing, spontan sau iatrogen, datorită corticoterapiei prelungite, poate fi, de asemenea, un factor favorizant. Mai rar, contraceptivele orale pot favoriza apariția unui pitiriazis versicolor.

Diverse maladii debilitante ce se pot asocia cu o hiperhidroză facilitează apariția bolii, în acest sens citîndu-se pitiriazisul versicolor al tuberculoșilor.

Forme clinice. Pitiriazisul versicolor prezintă două aspecte clinice importante: colorate și acromice.

Forma colorată. Afecțiunea se manifestă printr-o erupție formată din pete care oscilează de la galben la brun-închis și variază de la individ la individ și chiar la același pacient. Elementele sînt de dimensiuni variate, unele mici punctiforme, perifoliculare, cu leziuni de început, putînd ajunge la dimensiunea unei monede, numulare, pînă la placarde întinse, mari, cu contur policiclic sau neregulat (fig. 3.25).

Sediul obișnuit al erupției este trunchiul, regiunea presternală, interscapulară, pubiană, putîndu-se întinde pe toată suprafața toracelui și trunchiului și mai rar pe membre.

Fața și pielea capului sînt, în general, respectate și mai rar sînt atinse regiunile inghinale și axilare. Se pot întîlni elemente mai puțin evidente pe ceafă, gît și chiar pielea capului. La femei poate fi interesată și regiunea genitală.

Sediile anormale (pielea capului, conca și pliurile retroauriculare, membrele, spațiile poplitee, pliul interfesier etc.) au o mare importanță ca puncte de plecare pentru recidive.

Elementele eruptive prezintă o fină descuamație. Prin grataj superficial cu unghia, cu o lamă sau curetă, se pun în evidență foarte bine aceste scuame tărîțoase (semnul talajului).

Aspectul descuamativ și diversitatea colorației plăcilor eruptive pot justifica pe deplin denumirea de pitiriazis versicolor.

Scanned with OKEN Scanner

Forma acromiantă este frecventă. Pitiriazisul acromiant se produce îndeosebi la persoane care se expun la soare (strand, plaje) sau U.V. Elementele inițiale sînt acromice, stabilindu-se pe părțile descoperite în urma expunerilor la soarele de vară.

Erupția acromică poate apărea însă și în timpul iernii.

Pentru explicarea efectului acromiant s-au enunțat două ipoteze: prima ipoteză relevă rolul de ecran fotoprotector al scuamelor parazitare, care stînjenește pigmentogeneza pielii la nivelul respectiv, iar cealaltă ipoteză remarcă posibilitatea ce ar putea avea parazitul printr-o acțiune toxică asupra melanocitelor cu diminuarea sintezei melaninei și un blocaj al transferului pigmentului la keratinocite.

Pitiriazisul acromiant oricît ar fi tratat, acromia poate persista mai multe luni, putînd dispare numai după repigmentare solară.

Trebuie relevat că unele dintre elementele de pitiriazis acromiant își păstrează scuamele, iar altele nu.

Ca formă rară s-a descris și un pitiriazis eritemato-scuamos circinat sau numular.

Diagnosticul pitiriazisului versicolor este ușor de făcut de la prima vedere. Acesta se poate confirma pe baza următoarelor criterii:

a) *Semnul talajului*, evidențiat la gratajul superficial, după care apare o cantitate mare de scuame furfuracee pe placardele de pitiriazis versicolor. Acest semn este observabil întotdeauna pe elementele brune și mai rar pe cele acromice.

b) *Fluorescența* — galben verzuie, caracteristică la lampa Wood, este prezentă chiar pe elementele mai discrete, atît pe cele brune și mai rar pe cele acromice, fluorescență ce se deosebește de cea din eritrasmă, care are colorație roșu-coral.

Examenul cu lampa Wood permite explorarea unor largi suprafețe și decelarea unor elemente ce trec neobservate la lumina zilei.

c) *Examenul micologic* al parazitului în scuame prin prelevarea cu ajutorul unei curete a scuamelor și prepararea lor pentru examinarea pe lamă cu hidroxid de potasiu 40% sau cu soluție de cloral-lacto-fenol, de sulfură de sodiu 10%, evidențiindu-se sporii și filamentele caracteristice în caz de prezență a agentului micotic. Filamentele sînt de obicei scurte de cca 15 microni, cîteodată mai lungi, dispuse neregulat, rar septate, rectilinii sau flexuoase, formînd o adevărată rețea. Sporii sînt, în general, rotunzi, cu membrana groasă, cu dublu contur, frecvent refringenți, rar birefringenți și formează ciorchine de 10—30 elemente după cum pot fi dispuși și izolați.

Examenul se face, în general, în stare proaspătă dar poate fi practicat și pe scuame colorate cu PAS, cu Gram, violet de gențiana sau albastru de metil.

La examenul histologic, care se practică foarte rar, cu ajutorul colorației PAS parazitul este foarte vizibil în stratul cornos sub formă de filamente scurte și în scuame. Reacția epidermului și dermului este foarte discretă și nespecifică, (fig. 3.26). Aproape incultivabil mai înainte, agentul etiologic a pitiriazisului versicolor poate fi ușor cultivat pe mediul Sabouraud lichid cu cloramfenicol incubat la 27—30 de zile, acoperit de ulei de măsline după însămînțare, de asemeni pe mediul Caprilli, mediul Dixon etc. Coloniile se dezvoltă în 4—6 zile și au un aspect granulos de culoare gălbuie. Ele sînt fluorescente la lumina Wood.

Scanned with OKEN Scanner

D. Grigoriu arată că examenul microscopic al unui fragment de colonie prealabil degresat pune în evidență predominant levuri de 3—5 microni diametru înconjurate de o membrană groasă sau dublă; este vorba de Pityrosporum orbicularum. Se mai întîlnesc, de asemeni, levuri de dimensiuni mai mici de tipul Pityrosporum ovale ca și celule rotunde și hife mai mari care se deosebesc de elementele de Pityrosporum orbiculare și ovale.

La microscopul de baleiaj cu fragmente din colonii se disting, de asemeni, elemente de Pityrosporum orbiculare, de Pityrosporum ovale și filamente.

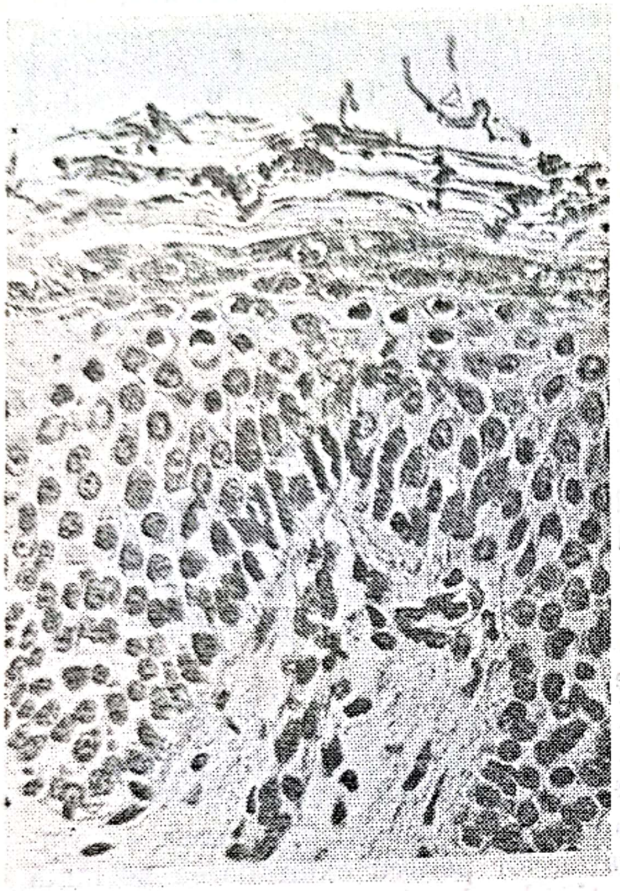


Fig. 3.26. Pitiriazis versicolor. Examen histopatologic (colorație PAS, 400 ×). Hife și spori în stratul cornos.

Diagnosticul diferențial. În unele situații se ridică problema diagnosticului diferențial cu eritrasma, care este de culoare roșietică, mai puțin scuamoasă, localizată în special la plicile inghinale și axilare. Pe torace ne putem gîndi la o tricofiție în general mai circinată; medio-sternal la eczematide figurate. Unele forme de pitiriazis versicolor pot pune problema diagnosticului diferențial cu un pitiriazis rozat Gibert, în acest ultim caz culoarea placardelor este mai roșie, pielea este mai plisată, erupția este de mai scurtă durată, întrucît această afecțiune nu durează mai mult de 6—8 săptămîni. Forma acromică se cunoaște ușor cînd există plăci scuamoase și cînd există pe tegumente și alte elemente brune. Diagnosticul este dificil de precizat în placardele acromice vechi în care lipsește fluorescența la lampa Wood. Acestea pun probleme de diagnostic delicat cu vitiligo, eczematide acromice, leucodermie după psoriazis etc.

Tratament. Terapia pitiriazisului versicolor este numai locală și are la bază atît principiul aplicării unui antifungic eficient care să impregneze stratul cornos cît și al obținerii unei exfolieri masive. Tratamentul trebuie aplicat pe o suprafață largă, deoarece nu se pot observa bine toate elementele eruptive. O terapie judicioasă și prudentă trebuie să cuprindă întreg tegumentul de la cap, ceafă și barbă, în jos. Antifungicele se aplică în soluții lichide sau în pomezi și sînt combinate cu băi calde și săpuniri prelungite. O cură, pentru a fi eficientă, trebuie să dureze, cel puțin, 20 de zile, cu aplicații zilnice, la nevoie în cea de a doua lună cu aplicații la 2 zile și în cea de a treia lună de două ori pe săptămînă și, în final, cu control obligatoriu atît microscopic cît și la lampa Wood.

În limita posibilităților se va steriliza lenjeria de corp și de pat, prin fierbere, călcare, etuvare.

Scanned with OKEN Scanner

D. Grigoriu arată că examenul microscopic al unui fragment de colonie prealabil degresat pune în evidență predominant levuri de 3—5 microni diametru înconjurate de o membrană groasă sau dublă; este vorba de Pityrosporum orbicularum. Se mai întîlnesc, de asemeni, levuri de dimensiuni mai mici de tipul Pityrosporum ovale ca și celule rotunde și hife mai mari care se deosebesc de elementele de Pityrosporum orbiculare și ovale.

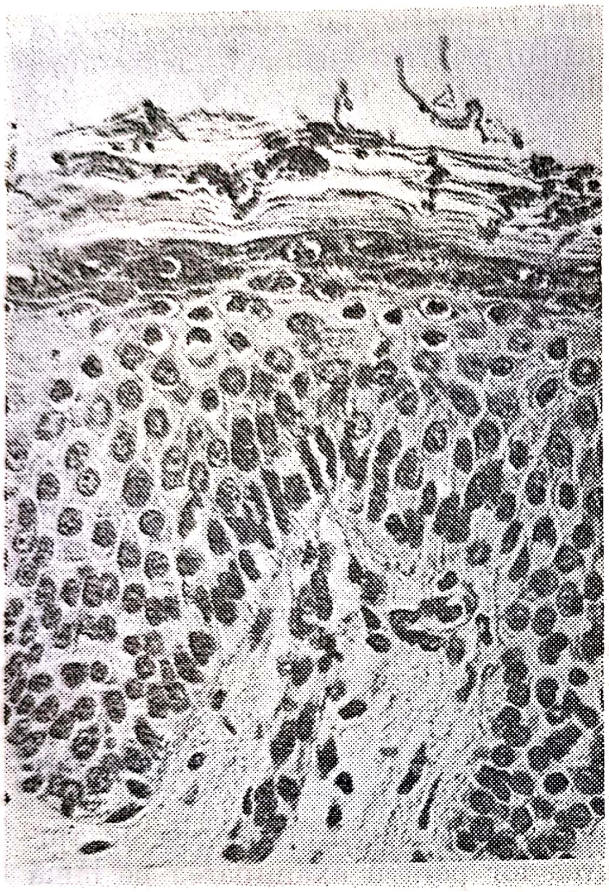


Fig. 3.26. Pitiriazis versicolor. Examen histopatologic (colorație PAS, 400 ×). Hife și spori în stratul cornos.

La microscopul de baleiaj cu fragmente din colonii se disting, de asemeni, elemente de Pityrosporum orbiculare, de Pityrosporum ovale și filamente.

Diagnosticul diferențial. În unele situații se ridică problema diagnosticului diferențial cu eritrasma, care este de culoare roșietică, mai puțin scuamoasă, localizată în special la plicile inghinale și axilare. Pe torace ne putem gîndi la o tricofiție în general mai circinată; medio-sternal la eczematide figurate. Unele forme de pitiriazis versicolor pot pune problema diagnosticului diferențial cu un pitiriazis rozat Gibert, în acest ultim caz culoarea placardelor este mai roșie, pielea este mai plisată, erupția este de mai scurtă durată, întrucît această afecțiune nu durează mai mult de 6—8 săptămîni. Forma acromică se cunoaște ușor cînd există plăci scuamoase și cînd există pe tegumente și alte elemente brune.

Diagnosticul este dificil de precizat în placardele acromice vechi în care lipsește fluorescența la lampa Wood. Acestea pun probleme de diagnostic delicat cu vitiligo, eczematide acromice, leucodermie după psoriazis etc.

Tratament. Terapia pitiriazisului versicolor este numai locală și are la bază atît principiul aplicării unui antifungic eficient care să impregneze stratul cornos cît și al obținerii unei exfolieri masive. Tratamentul trebuie aplicat pe o suprafață largă, deoarece nu se pot observa bine toate elementele eruptive. O terapie judicioasă și prudentă trebuie să cuprindă întreg tegumentul de la cap, ceafă și barbă, în jos. Antifungicele se aplică în soluții lichide sau în pomezi și sînt combinate cu băi calde și săpuniri prelungite. O cură, pentru a fi eficientă, trebuie să dureze, cel puțin, 20 de zile, cu aplicații zilnice, la nevoie în cea de a doua lună cu aplicații la 2 zile și în cea de a treia lună de două ori pe săptămînă și, în final, cu control obligatoriu atît microscopic cît și la lampa Wood.

În limita posibilităților se va steriliza lenjeria de corp și de pat, prin fierbere, călcare, etuvare.

Scanned with OKEN Scanner

Redăm mai jos cîteva dintre cele mai folosite tratamente în această boală. Acestea se aplică după o baie caldă, care are ca scop înmuierea și permeabilizarea epidermului cornos.

Unul din cele mai folosite procedee, care are la bază acțiunea sulfului în stare născîndă, constă în badijonări zilnice cu următoarele soluții:

Soluția I — Rp/ Hiposulfit de Na 30 g
Apă dist. ad. 100 g
D. s. extern

Soluția II — Rp/ Acid clorhidric sau
Acid tartric 3 g
Apă dist. ad 100 g
D. s. extern

Se badijonează mai întîi cu soluția I și după 5—10 minute cu soluția a II-a, timp de 15—20 de zile.

Combinația între hiposulfit și acid degajă sulf în stare născîndă, mai eficace în pitiriazisul versicolor decît soluția singură de Hiposulfit de Na.

Dacă vechimea, rezistența și întinderea leziunilor impun prelungirea tratamentului, aceasta se face după indicațiile mai sus amintite, schemă ce poate fi valabilă și pentru alte mijloace terapeutice.

Se mai poate folosi și alcoolul iodat și salicilat 1% singur sau mai bine alternînd cu pomada Dubreuilh, antifungic și decapant după formula:

Rp/ Acid salicilic 1 g
Acid benzoic 2 g
Vaselină 30 g
D. s. extern

Soluția de alcool iodat și acid salicilic 1% se poate aplica dimineața, iar pomada Dubreuilh seara.

Eficientă este și pomada cu:

Rp/ Sapo viridis } aa 10 g
Naftol Beta }
Lanolină 5 g
Vaselină ad. 100 g
D. s. extern

La persoanele cu transpirație abundentă se poate utiliza tinctura Andriasian:

Rp/ Urotropină 10 g
Glicerină 20 g
Acid acetic 8% 70 ml
D. s.extern

Dintre preparatele mai recente ce se pot utiliza cu rezultate foarte bune și în pitiriazisul versicolor citățm: Tolnaftatul, care are acțiune favorabilă și asupra dermatofiților; Canestenul Bayer sau Clotrimazolul românesc, cremă și soluție, activ și față de dermatofiți ca și față de Candida albicans; Miconazole cremă 2% și soluție 1—2%, avînd un spectru și mai larg antibacterian, antidermatofitic și anticandidozic.

Unii autori străini apreciază că suspensia de sulfură de seleniu 2,5% (Selsun), preparat utilizat în seboreea foarte accentuată a pielii capului, reprezintă unul dintre mijloacele cele mai eficiente de tratament al pitiria-

Scanned with OKEN Scanner

zisului versicolor. Poate da însă iritații, dermite artificiale și eriteme foarte pruriginoase.

S-a propus (Meyer) ca o cură să constea din 4 aplicații de Selsun spațiate la 3—4 zile. Fiecare aplicație trebuie a fi precedată de o îmbăiere și săpunire de un sfert de oră, Selsun-ul va fi aplicat apoi cu un tampon de vată, cît mai minuțios, pe zone foarte întinse de tegument și menținut astfel o oră, înlăturat după aceea printr-un duș. Pacientul se consideră vindecat după două controale clinice negative (cu lampa Wood) și micologice. Administrarea *per os* a Ketoconosolului pare promițătoare dar nu pune la adăpost de recidive.

Tratamentul tulburărilor pigmentare este variabil și constă în: așteptare 6—12 luni pentru apariția repigmentării spontane a zonelor hipopigmentate; fie la expunerea la UV naturale, avîndu-se în vedere ca să ne asigurăm cu o lună înainte de expunerea la soare, că nu există agenți fungici în leziuni, fiind de dorit o cură antifungică prealabilă; expunerea la raze UV artificiale, terapie ce trebuie rezervată numai la cazuri de leziuni întinse, deosebit de inestetice, și dacă bolnavul solicită insistent aceasta.

După ce ne-am asigurat de completa sterilizare a suprafeței cutanate de orice element fungic, se poate aplica PUVA-terapie ca în vitiligo (Avram).

Persistența melanocitelor Dopa pozitive în pitiriazisul versicolor acromiant, spre deosebire de vitiligo, explică reversibilitatea tulburărilor pigmentare în această keratinomicoză.

Recidivele sînt frecvente și devin evidente în lunile ce urmează curei. Ele sînt datorite, de obicei, eșecului tratamentului și foarte rar unei noi contaminări.

Sediul posibil al agentului fungic în partea profundă a foliculului pilos, inaccesibil topicelor antifungice, poate să constituie una din cauzele recidivelor pitiriazisului versicolor.

Eșecul terapeutic poate fi datorit neaplicării tratamentului pe întreg tegumentul, ignorîndu-se unele elemente mai puțin vizibile, ceea ce face pe unii dermatologi să recomande ca necesară aplicarea topicului antifungic pe întreg tegumentul, inclusiv în formele mai puțin întinse.

O recădere implică un control cu lampa Wood pe întreg tegumentul și aplicarea unei noi cure pe o suprafață mai întinsă și în funcție de indicațiile date de examenul fluorescent.

O nouă contaminare ar putea indica surse vestimentare, foarte rar posibilitatea unei contagiuni interumane.

Contaminarea vestimentară este probabil mai frecventă, în aceste cazuri sediul recidivelor situîndu-se pe torace etc., la locul de contact cu lenjeria și îmbrăcămintea. Frecvența recidivelor prin acest gen de contaminare este mult diminuată dacă lenjeria și îmbrăcămintea pot fi sterilizate.

Contagiunea interumană este foarte rară și negată de cei mai mulți autori. Predispoziția și receptivitatea individuală mărită a unor persoane față de acest parazit, poate explica de ce unii indivizii sînt atinși de această afecțiune și de ce contagiunea interumană este o excepție.

Scanned with OKEN Scanner

3.4.2. ERITRASMA

Eritrasma este o afecţiune cutanată cronică, foarte frecventă în practica clinică, localizată de predilecţie în spaţiile interdigitale ale picioarelor, în regiunea inghino-crurală, interfesieră, submamar, axilar etc. şi caracterizată prin placarde roz-brune, fin scuamoase, bine delimitate.

Este încadrată potrivit tradiţiei tot în grupul dermatomicozelor superficiale al keratomicozelor, deşi după datele recente, agentul etiologic face parte din bacteriile aerobe bacilare.

Fig. 3.27. — Eritrasma

Incidenţă. Boala există pretutindeni, mai frecventă în ţările tropicale. Este necunoscută la copii, frecventă la adulţii între 21—60 de ani (77,5% din cazuri după I. Cojocaru). Afectează îndeosebi bărbaţii (67,6%) şi mai ales pe cei din mediul urban. Incidenţa sa a crescut considerabil în ultima vreme de la 7,9% din totalul micozelor între 1971—1982 la 30,6% în 1982 (I. Cojocaru).

Etiologie. Agentul etiologic al eritrasmei este Corynebacterium minutissimum, o bacterie filamentoasă Gram +, care rămîne localizată strict în stratul cornos şi nu invadează perii.

La examenul microscopic al scuamelor prelevate din plăci, se constată prezenţa de filamente fine, grupate adesea în fascicule drepte sau torsionate, care iau aspectul unor bacili în lanţuri, sau sub formă de bastonaşe izolate sau de elemente cocoide. Filamentele subţiri sînt fragmentate în elemente de 5—11 microni lungime, cu o lărgime de 0,6—1,3 microni, sinuoase, cu rare ramificaţii. Paraziţii sînt mai bine văzuţi în contrast de fază decît în lumină ordinară.

O parte din scuame poate fi colorată cu Gram şi examinată cu imersie, observîndu-se aceleaşi elemente în stare proaspătă. Cupele histologice colorate cu Gram, PAS şi Gömöry arată paraziţul în abundenţă, localizat exclusiv în stratul cornos, sub formele sale filamentoase, bacilare şi coccoide.

Scanned with OKEN Scanner

3.4.2. ERITRASMA

Eritrasma este o afecțiune cutanată cronică, foarte frecventă în practica clinică, localizată de predilecție în spațiile interdigitale ale picioarelor, în regiunea inghino-crurală, interfesieră, submamar, axilar etc. și caracterizată prin placarde roz-brune, fin scuamoase, bine delimitate.

Este încadrată potrivit tradiției tot în grupul dermatomicozelor superficiale al keratomicozelor, deși după datele recente, agentul etiologic face parte din bacteriile aerobe bacilare.

Fig. 3.27. — Eritrasma

Incidență. Boala există pretutindeni, mai frecventă în țările tropicale. Este necunoscută la copii, frecventă la adulții între 21—60 de ani (77,5% din cazuri după I. Cojocaru). Afectează îndeosebi bărbații (67,6%) și mai ales pe cei din mediul urban. Incidența sa a crescut considerabil în ultima vreme de la 7,9% din totalul micozelor între 1971—1982 la 30,6% în 1982 (I. Cojocaru).

Etiologie. Agentul etiologic al eritrasmei este Corynebacterium minutissimum, o bacterie filamentoasă Gram +, care rămîne localizată strict în stratul cornos și nu invadează perii.

La examenul microscopic al scuamelor prelevate din plăci, se constată prezența de filamente fine, grupate adesea în fascicule drepte sau torsionate, care iau aspectul unor bacili în lanțuri, sau sub formă de bastonașe izolate sau de elemente cocoide. Filamentele subțiri sînt fragmentate în elemente de 5—11 microni lungime, cu o lărgime de 0,6—1,3 microni, sinuoase, cu rare ramificații. Paraziții sînt mai bine văzuți în contrast de fază decît în lumină ordinară.

O parte din scuame poate fi colorată cu Gram și examinată cu imersie, observîndu-se aceleași elemente în stare proaspătă. Cupele histologice colorate cu Gram, PAS și Gömöry arată parazitul în abundență, localizat exclusiv în stratul cornos, sub formele sale filamentoase, bacilare și coccoide.

Scanned with OKEN Scanner

La microscopul electronic, paraziții se văd între celulele cornoase și în interiorul acestora pe care tind să le deformeze, perturbînd fibrele normale de keratină. Se pare că acesta este rezultatul acțiunii keratinolitice exercitate de Corynebacterium minutissimum. Acest microorganism posedă și un echipament enzimatic (NAD-diaforaza și enzime mitocondriale).

Culturile se fac pe un mediu special constituit din 20% serum foetal bovin, 2% agar și din 78% mediu pentru culturi de țesuturi (TC 199).

Obținerea culturii este dificilă, apare după 12—80 de ore de la însămînțare, cînd se dezvoltă mici colonii, ușor convexe, de 2—4 mm diametru, strălucitoare, umede, translucide, nehemolitice, care, examinate la lumina Wood, dau același tip de luminiscență în leziunile clinice, roșu-coral sau oranj, luminiscență ce este atribuită unei coproporfirine.

În baza cercetărilor actuale, agentul etiologic al eritrasmei este încadrat în bacteriile difteroide, genul Corynebacterium, specia minutissimum. Unii autori susțin că acest agent etiologic s-ar afla ca saprofit pe tegumentul indivizilor sănătoși și în condiții locale, neprecizate încă, ar trece la viața parazitară și la determinarea eritrasmei.

Aspecte clinice. Boala are predilecție pentru pliuri, cele dintîi și mai frecvent semnalate sînt localizările de la nivelul marilor pliuri inghino-crurale, scrotale și interfesiere.

Într-adevăr, la acest nivel eritrasma reprezintă cca 85% din totalul manifestărilor micotice. Amintim, de asemenea, mai rar, interesarea pliurilor submamare, axilare și, în special la femeile obeze, localizări la nivelul spațiilor poplitee, și pe antebrațe. Leziunile se prezintă sub forma uneia sau mai multor plăci sau placarde vaste, bine delimitate, rotunde sau policiclice de culoare roz-gălbui, cafeniu deschis sau brune, fin plisate, cu descuamație discretă fără margine activă eritemato-veziculoase.

Diametrul leziunilor este de 4—10 cm. În localizarea inghinală se găsesc pe fața internă a coapsei și pe scrot. Pot fi uni- sau bilaterale.

Sub influența transpirației se produce o macerație mai ales în fundul marilor pliuri sau în spațiile interdigito-plantare. Stratul cornos se descuamează adesea, lăsînd o suprafață roză, umedă și netedă.

În anii din urmă, se remarcă o creștere a incidenței eritrasmei interdigito-plantare care reprezintă circa 50% din totalul afecțiunilor micotice de la acest nivel.

La acest nivel eritrasma se prezintă sub formă de mici placarde eritematoase, înconjurate de o margine scuamoasă, cu o descuamație discretă sau cu suprafața umedă, cu cîteva ragade în jurul pliurilor.

Tot la acest nivel s-a mai descris și o eritrasmă veziculo-buloasă (Grigoriu și Delacretaz). Ruptura veziculo-bulelor lasă o suprafață roșietică, strălucitoare, umedă, dureroasă. Eritrasma se poate localiza și la nivelul unghiilor (Negroni) în special la degetele mari ale picioarelor, traducîndu-se prin colorația lor galben-oranj, prin strii transversale, prin hiperkeratoza patului unghiei, care poate antrena după un timp decolarea lamei unghiale.

Eritrasma diseminată și generalizată este rar întîlnită. Ea se prezintă sub formă de multiple placarde, unele foarte întinse, care depășesc marile pliuri în care, în mod obișnuit, se localizează dermatoza pentru a se întinde din aproape în aproape pe torace, pe membre, putînd interesa 60—70% din suprafața cutanată.

Scanned with OKEN Scanner

Formele generalizate sau difuze de eritrasmă par să fie mai frecvente în zonele cu climă tropicală și subtropicală.

Localizările interdigito-plantare și inghino-crurale au o incidență ridicată în țările cu climă temperată cît și în cele cu climă caldă și umedă.

Eritrasma are o incidență mai mare în regiunile tropicale cu umiditate și căldură foarte ridicate, dar răspîndirea sa este destul de largă și în climatul temperat în cazul unor condiții ce favorizează transpirația. Astfel, portul veșmintelor din material plastic (cămăși, tricouri, ciorapi, chiloți) favorizează și reține transpirația, ceea ce facilitează creșterea incidenței eritrasmei. Dezvoltarea sa este favorizată de condiții locale precum căldura, umezeala, frecarea. Prezența scrotului explică predominanța masculină în localizările inghinale dar și portul încălțămintei închise neaerisite de către bărbați, a celor interdigito-plantare (femeile și copiii poartă, în general, încălțăminte ce permite aerisirea).

Diabetul și igiena defectuoasă favorizează, de asemenea, dezvoltarea acestei afecțiuni.

Afecțiunea pare puțin contagioasă întrucît se întîlnește numai ocazional la membrii cuplului. Se poate uneori transmite indirect prin schimbul obiectelor de îmbrăcăminte (chiloți de sport). S-a reușit să se transmită experimental în cîteva cazuri prin fragmente de cultură.

S-a semnalat nu rareori asocierea eritrasmei cu dermatofiții sau candidomicoză.

Diagnosticul clinic este ușor de făcut. El trebuie confirmat prin examenul micologic, despre care am vorbit și cu ajutorul lampei Wood. Într-adevăr, chiar în formele invizibile cu ochiul liber sau în cele ignorate, se poate pune un diagnostic de certitudine prin examinarea cu lampa Wood. Această examinare dă, în general, scuamelor din eritrasmă o luminiscență roșu-coral sau oranj, fluorescență foarte probabil indusă de o coproporfirină bacteriană și care nu este întotdeauna absolut patognomonică.

Astfel, fluorescența se observă uneori numai la marginile leziunilor sau doar pe cîteva puncte din plăcile de eritrasmă.

S-a mai arătat că fluorescența nu se găsește în toate leziunile, că uneori leziunile de eritrasmă nu prezintă fluorescență la lampa Wood. În leziunile de la nivelul spațiilor interdigito-plantare examenul cu lampa Wood (în afara examenului micologic) poate deosebi o eritrasmă de o micoză dermatofitică, de o candidomicoză, de o eczemă de contact sau de o afecțiune buloasă de altă natură.

Diagnosticul diferențial se face cu o eczemă marginatum Hebra, mai inflamatorie și cu marginile mai active, reliefate, veziculoase. Există cazuri de epidermofiție inghinală, zisă eritrasmoidă, unde inflamația este foarte redusă și în care numai examenul micologic precizează diagnosticul.

Diagnosticul diferențial se mai poate face cu un intertrigo candidozic, net eritematos, înconjurat de un coleret scuamos, decolat și macerat, adesea întovărășit de mici leziuni satelite scuamoase și pustuloase; de asemenea, cu un intertrigo microbian, cu debut acut, localizat pe fundul pliului, roșu și adesea cu fisuri și dureros.

Cînd eritrasma prezintă localizări neobișnuite, ea poate fi confundată cu o eczematidă, dar în această din urmă dermatoză, există un eritem pronunțat, scuame mai groase și mai umede.

Scanned with OKEN Scanner

Tratamentul constă în aplicarea de antimicotice topice clasice, în badijonări cu alcool iodat 1% și în aplicații cu pomadă Dubreuilh. S-a mai preconizat aplicarea unguentului sau gelului cu fenosept 1‰ de 2 ori pe zi, timp de 15—20 de zile.

După stabilirea etiologiei bacteriene a bolii s-au preconizat tratamente generale și locale cu antibiotice. Astfel unii autori utilizează Eritromicina *per os* 1 g/zi timp de 7 zile cu rezultate destul de bune. S-a mai utilizat și Eritromicină 3% unguent cu rezultate favorabile.

Aplicarea locală de Clotrimazol duce, în general, la vindecare în 10—15 zile. Borelli obține vindecări într-o săptămînă, prin aplicarea de 2 ori pe zi a unei soluții cu: Ac. salicilic 2 g, acid benzoic 4 g, glicerină 15 g, alcool etilic 98° — 60 g și apă distilată 150 g.

3.5. CANDIDOZE CUTANEO-MUCOASE

Candidozele cutaneo-mucoase sînt infecții acute, subacute și mult mai rar cronice, provocate de Candida albicans și foarte rar de alte specii din genul Candida. Ele reprezintă cca 25% din totalul micozelor cutanate. Sînt localizate predominant la nivelul mucoaselor (bucală, vaginală etc.) dar foarte frecvent se întîlnesc și manifestări cutanate (intertrigo interdigito-plantar, inghinal, fesier, submamar etc.) ca și la nivelul unghiilor (onixis și perionixis).

Pot exista și forme cutaneo-mucoase grave de tipul granulomului candidozic. Infecția candidozică poate interesa și organele interne, putîndu-se în mod excepțional complica cu o septicemie cu Candida albicans. Unele manifestări pot fi de natură alergică, prin sensibilizare la Candida albicans.

Etiologie. Candida albicans face parte din levuri, ciuperci de tip superior, organisme unicelulare, ce se multiplică prin înmugurire. Tulpinile patogene reprezintă doar o mică parte din acest grup al levurilor. Candida albicans este levura cea mai importantă din punct de vedere medical, ea fiind fără îndoială cauza majoră a candidomicozelor. Implicarea altor specii este mult mai puțin frecventă și mai puțin clară.

Dintre numeroasele specii de Candida, circa 80 după Van Uden, numai 7 se apreciază că pot deveni patogene. Următoarele specii se consideră că pot avea potențial patogen pentru om: C. albicans, C. tropicalis și C. pseudotropicalis, C. guillermondi, C. krusei, C. brumpti și C. parapsilosis.

În condiții normale, candidele sînt saprofite. C. albicans este un saprofit endogen al tubului digestiv și al vaginului speciei umane, celelalte specii de Candida se întîlnesc în mediul extern.

Trecerea la patogenitate este legată de modificări ale terenului pe care le descriem mai jos.

Morfologie. Genul Candida include unele levuri care se înmulțesc prin blastofori. Ele formează, în anumite condiții, prin alungirea mugurilor, pseudohife, de formă cilindrică, ce sînt analoage cu adevăratele hife ale ciupercilor filamentoase, de care se deosebesc însă prin origine și modul de formare. Pseudohifele pot fi axiale sau ramificate. Prezența lor în abundență constituie un pseudomiceliu, termen analog miceliilor ciupercilor filamentoase. La examenul direct pe lamă sau pe frotiuri, colorate cu gram, celulele vegetative

Scanned with OKEN Scanner

de Candida albicans apar sub formă de blastofori, rotunzi sau ovalari de 3—5 microni diametru. Pseudohifele pot fi prezente în cantităţi variabile (fig. 3.28).

Morfologia Candidei se evidenţiază prin examenul micologic la microscop din materialul patologic (scuame, depozite albicioase ale mucoaselor, secreţii). Culturile se dezvoltă pe mediul Sabouraud în 24—48 de ore (fig. 3.29). Nici

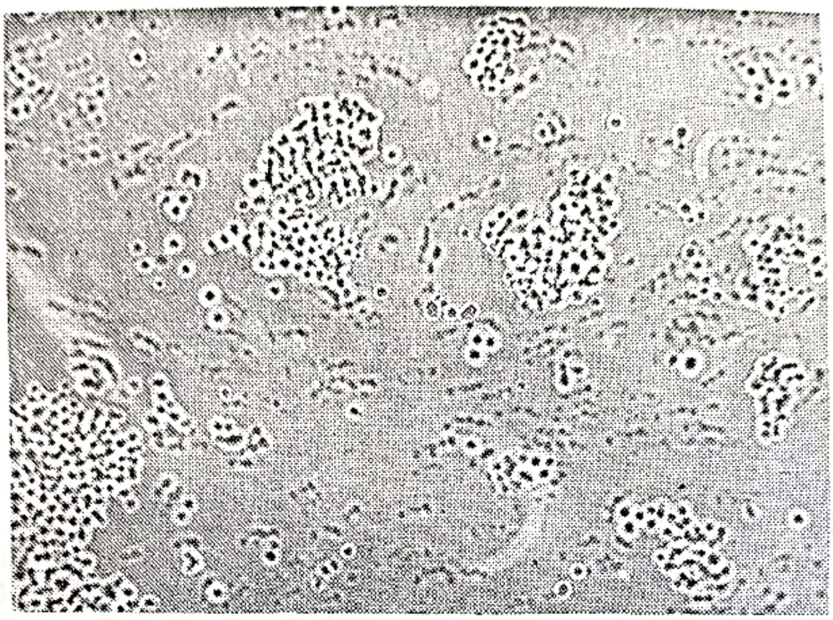


Fig. 3.28. — Candida alibcans cu început de formare a pseudomiceliilor (imagine microscopică)

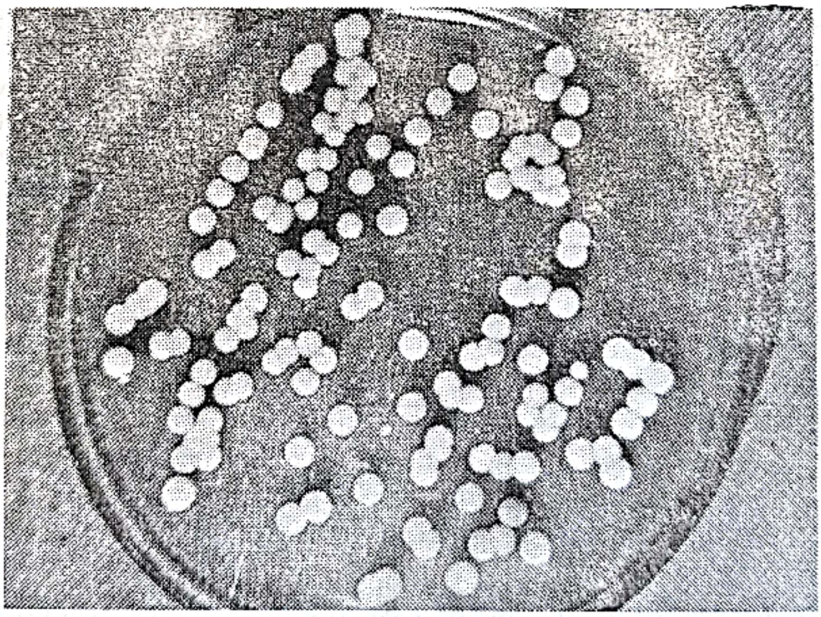


Fig. 3.29. — Culturi de Candida albicans. Aspect macroscopic

examenul microscopic direct şi nici cercetarea morfologică macro- şi microscopică a culturilor nu sînt suficiente pentru diagnosticul speciei.

Pentru aceasta este necesar a se recurge la metode ca: filamentaţia rapidă şi producerea de chlamidospori pe medii cu cartofi, morcovi şi bilă

Scanned with OKEN Scanner

de Candida albicans apar sub formă de blastofori, rotunzi sau ovalari de 3—5 microni diametru. Pseudohifele pot fi prezente în cantități variabile (fig. 3.28).

Morfologia Candidei se evidențiază prin examenul micologic la microscop din materialul patologic (scuame, depozite albicioase ale mucoaselor, secreții). Culturile se dezvoltă pe mediul Sabouraud în 24—48 de ore (fig. 3.29). Nici

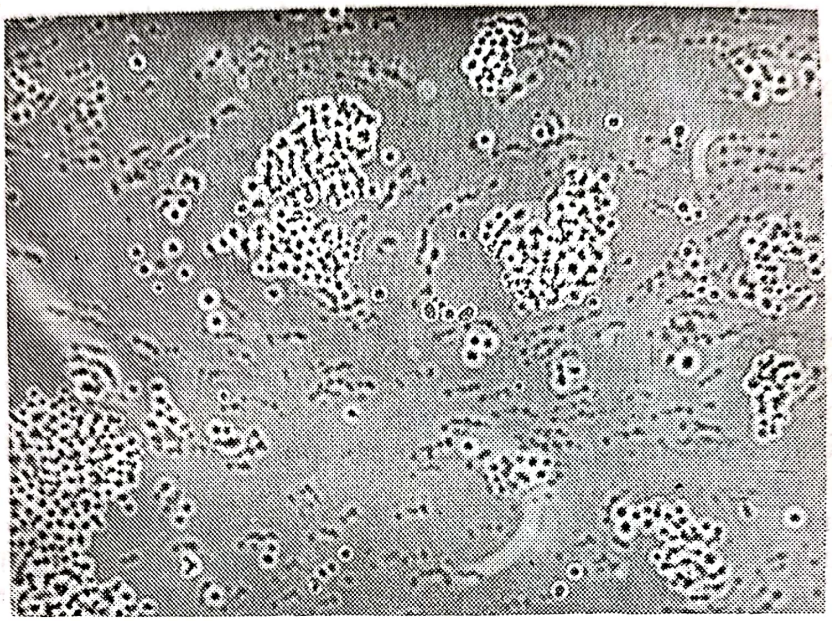


Fig. 3.28. — Candida alibcans cu început de formare a pseudomiceliilor (imagine microscopică)

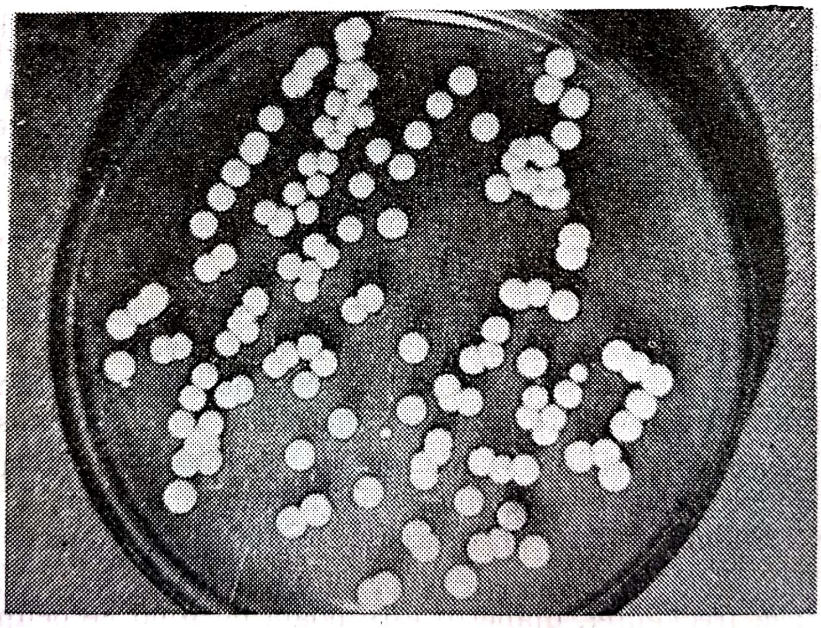


Fig. 3.29. — Culturi de Candida albicans. Aspect macroscopic

examenul microscopic direct și nici cercetarea morfologică macro- și microscopică a culturilor nu sînt suficiente pentru diagnosticul speciei.

Pentru aceasta este necesar a se recurge la metode ca: filamentația rapidă și producerea de chlamidospori pe medii cu cartofi, morcovi și bilă

Scanned with OKEN Scanner

de bou specifice pentru C. albicans și la tehnici de identificare a speciei prin zymogramă și auxonogramă respectiv fermentarea și asimilarea zaharurilor sau la utilizarea azotului — metode despre care am mai amintit în partea generală privind tehnicile de investigare în micologie.

Relațiile dintre macro- și microorganism în realizarea infecțiilor candidomicozice umane. Candida albicans poate fi adesea izolată din scaunul ca și din cavitatea bucală a unor indivizi sănătoși [pentru care fapt trebuie o deosebită atenție cînd se acordă un rol patogen acestei levuri, în acele regiuni în care ea există și ca saprofit.

Trecerea Candidei albicans din rolul de microorganism comensal în acela de agent patogen, este de obicei însoțită de creșterea densității levurii și de apariția de pseudomicelii. Gradul de implicare a Candidei albicans în determinarea modificărilor patologice este indicat de abundența înmuguririlor și a pseudohifelor în țesutul infectat. În granulomul candidozic se întîlnesc aproape exclusiv pseudohife.

Întrucît tulpinile patogene și nepatogene nu pot fi diferențiate în laborator, simpla izolare a Candidei albicans din materialul clinic are o semnificație limitată din punct de vedere diagnostic.

O indicație privind patogenitatea ar putea s-o reprezinte dezvoltarea abundentă a Candidei pe mediile de cultură, numărul mare de colonii, căci apariția numai a cîtorva colonii izolate de pe mucoase nu este semnificativă. Recunoașterea rolului patogen al C. albicans mai poate fi dedus din evoluția clinică a bolii și a răspunsului procesului morbid la terapia anticandidozică.

În apariția infecțiilor candidomicozice, un rol important îl are reactivitatea gazdei, și o serie de cauze favorizante și predispozante ce facilitează procesele morbide. Astfel, mucoasa bucală a unui nou-născut, a prematurilor, mucoasa vaginală a unei femei însărcinate sau a unor femei vîrstnice, pot prezenta temporar o receptivitate crescută la această infecție. Datorită condițiilor fiziologice modificate, favorabile instalării candidomicozei, stabilirea agentului sub formă patogenă depinde de o serie de factori predispozanți binecunoscuți, care exacerbează virulența Candidei, ce saprofitează în mod obișnuit tubul digestiv și vaginul, și duce la apariția manifestărilor clinice candidomicozice.

Candida albicans se adaptează la exploatarea unor condiții de dezechilibru, încît candidomicoza clinică ar putea fi considerată ca cea dintîi manifestare a unor tulburări primare mai profunde. Printre condițiile patologice care sînt cunoscute a crește riscul infecțiilor cu C. albicans, se numără:

1) Tulburările nutriționale metabolice și digestive precum diabetul, sindroamele de malnutriție și malabsorbție, hipovitaminozele A, C și de grup B, obezitatea, alteori hepatitele, gastritele hipo- și anacide, colitele, stările postoperatorii.

În ordinea frecvenței, diabetul este boala de fond ce ocupă primul loc de favorizare a instalării candidomicozelor, aceste manifestări fiind adesea „un adevărat indicator cutanat" al unui diabet ce fusese mult timp ignorat.

Substratul fiziopatologic al instalării unei candidomicoze la diabetici îl reprezintă impregnarea țesutului cutanat și a mucoaselor cu glicogen și ca atare existența unui mediu tisular foarte favorabil dezvoltării Candidei.

Scanned with OKEN Scanner

În candidozele bucale și digestive, ce apar pe fondul unui sindrom de malnutriție și malabsorbție, se coroborează atît rolul deficitului general nutrițional și vitaminic cît și scăderea IgA secretorii, a căror participare la apărarea antiinfecțioasă a mucoaselor a fost relevată ca esențială.

2) Alte tulburări hormonale în afara diabetului sînt: boala Addison, ca și unele modificări în sfera estrogenilor ce pot interveni în patogenia unor candidomicoze vaginale.

3) Afecțiuni grave și cronice debilitante (hemopatii și tumori maligne, pemfigus vulgar, tbc), sindroame de deficit imunitar. În asemenea situații, s-au propus numeroase ipoteze pentru explicarea diminuării rezistenței gazdei, fiind puțin probabil că un singur factor poate fi exclusiv implicat.

Sînt autori care apreciază că receptivitatea crescută la infecțiile candidozice este legată de capacitatea siderofilinei de a inhiba Candida albicans. La normali, capacitatea siderofilinei de transport pentru fier este saturată numai în proporție de 1/3, ceea ce are drept rezultat o inhibare a microorganismelor inclusiv a Candidei albicans. Prin saturarea capacității totale a siderofilinei de fixare a fierului se pierde efectul anticandidozic al serului. Această situație se întîlnește în unele hemopatii maligne precum anemia mieloblastică acută etc., unde serurile bolnavilor au un nivel crescut de fier, iar capacitatea siderofilinei de fixare a fierului este aproape complet saturată, ceea ce face ca acești bolnavi să fie receptivi infecției candidozice.

Sindromul de deficit imunitar primitiv sau secundar reprezintă, de asemenea, un teren propice pe care se pot dezvolta unele candidomicoze cronice recidivante și rebele la tratament, între care și granulomul candidozic. Acest sindrom este legat mai curînd de un defect al imunității celulare. Candidoze grave se întîlnesc însă adesea și la copiii atinși de agamaglobulinemie.

Alături de factorii predispozanți ce aparțin terenului, trebuie cunoscută și acțiunea favorizantă a administrării unor medicamente. Candidomicozele ce apar în aceste condiții fiind de drept numite „iatrogene". Astfel de manifestări candidomicoze apar în urma administrării prelungite a antibioticelor, a corticoizilor pe cale generală, a citostaticelor și imunosupresivelor, a estroprogestativelor de sinteză, a Metronidazolului etc., a topicelor cortizonice.

Acțiunea favorizantă exercitată de antibiotice asupra dezvoltării Candidei patogene, s-ar realiza prin trei mecanisme:

— stimularea directă de către antibiotice a creșterii levurilor patogene;

— ruperea echilibrului din biocenoza cutaneo-mucoasă și intestinală, prin inhibarea florei microbiene antagoniste Candidei de către antibiotice și ca o consecință înmulțirea masivă a levurilor;

— inhibarea de către antibiotice a florei intestinale ce participă la sinteza vitaminelor din grupul B, a căror carență favorizează, de asemenea, dezvoltarea candidomicozelor.

Corticoizii, citostaticele etc., favorizează dezvoltarea proceselor candidozice printr-o acțiune de imunodepresie. Unii factori favorizanți sînt legați de profesie (căldură, umiditate). Astfel, în ramuri de producție ca industria conservelor, de fructe, a dulciurilor, în laboratoarele cofetăriilor, în industria vinicolă etc. există condiții profesionale ce facilitează apariția unor localizări candidozice cu caracter de boală profesională (onixis și perionixis candidozic). Sînt și epidemii de mică întindere, puterea de contagiune fiind scăzută, terenul jucînd un rol principal în aceste infecții.

Scanned with OKEN Scanner

Candida albicans ajunge din starea de saprofit al cavității bucale, al intestinului etc., la cea de agent patogen ca urmare a rezistenței scăzute a organismului, combinată cu o lipsă de competiție din partea florei microbiene. normale. Creșterea patogenității se manifestă prin răspîndirea parazitului la nivelul unor zone unde se află în stare comensală ca și în alte locuri unde preexistă macerația sau alte condiții favorabile. Proliferarea și invadarea țesuturilor este adesea precedată de o modificare morfologică a Candidei, care ia un aspect filamentos ce are și o semnificație diagnostică a patogenității.

3.5.1. MANIFESTĂRI CLINICE

3.5.1.1. CANDIDOMICOZE ALE MUCOASELOR

Candidomicoza bucală (Muguet sau mărgăritărel) este cea mai comună formă de manifestare a infecției cu Candida. Se întîlnește adesea la nou-născut și sugar, dar nu este rară nici la adult.

Copiii nou-născuți, în mod particular, sînt mai expuși la infecția orală cu Candida. Apariția candidomicozei la nou-născut este favorizată de lipsa secreției salivare, care apare numai în jurul vîrstei de 2 luni, odată cu intrarea în funcție a glandelor salivare. Gura sugarului are un pH scăzut, care pare că facilitează creșterea Candidei, după cum un efect favorizant pare că-l au tulburările digestive și alăptarea artificială.

Izolarea Candidei albicans din gura nou-născuților, chiar în absența manifestărilor clinice, prevestește aproape sigur un atac al bolii, trebuind să fie considerată ca o formă latentă a acesteia. Manifestările clinice nu apar la o vîrstă mai mică de 6—7 zile. Afecțiunea clinică se caracterizează prin prezența unor depozite cremoase alb-gălbui, bine conturate, localizate în orice loc al cavității bucale (dosul limbii, mucoasa jugală, vălul palatin, amigdale, gingii etc.) cu interesarea uneia sau mai multor regiuni. La copii, leziunile au tendință la confluare, încît este posibil că întreaga mucoasă bucală să fie acoperită de o membrană albicioasă continuă, ce afectează cu precădere limba. Apariția acestor depozite, este precedată, cu 2—3 zile, de o stomatită eritematoasă. Depozitele albicioase, asemănătoare picăturilor de lapte închegat, se pot detașa fără greutate, lăsînd după înlăturare o mucoasă roșie, erodată, ușor sîngerîndă. Afecțiunea se însoțește de jenă la supt, în masticație și deglutiție. În cazurile mai grave, în absența tratamentului infecția se poate extinde la restul tubului digestiv (faringe, esofag, intestin) și la cavitățile aeriene. Candidoza neo-natală poate fi provocată de contactul cu vaginul matern, cu biberoane infectate, de contactul cu pielea mamei sau a personalului de îngrijire. Se pare că vaginul matern este cea mai importantă sursă de infecție. Tratamentul anterior cu antibiotice nu pare să predispună copilul nou-născut la candidomicoză.

La adulți, candidomicoza bucală apare frecvent la diabetici, la sfîrșitul unor boli caşectizante (neoplazii avansate etc.), după cum poate să apară și în caz de hipoparatiroidism, după tratamente îndelungate cu antibiotice, corticoizi, imunodepresive etc.

Candidomicoza orală la copii mai mari și la adulți este identică clinic cu cea observată la copiii mici. Depozitele albicioase pot lipsi uneori, pe suprafețe mari, locul lor fiind ocupat de zone roșii aprinse, cu prezența de ero-

Scanned with OKEN Scanner

ziuni de tip aftoid sau herpetiform. În cazuri grave se poate întîlni și o formă pseudomembranoasă, ce ar putea simula o difterie.

Leziunile clinice se pot însoți de o senzație de uscăciune, arsuri, usturimi. Netratată boala durează de obicei timp îndelungat, putîndu-se croniciza. Localizările cele mai frecvente ale unei stomatite care s-a cronicizat sînt: limba — care apare parțial depapilată și parțial acoperită de plăci albicioase, luînd aspect plicaturat; mucoasa jugală, unde leziunile îmbracă o formă triunghiulară cu baza anterioară putînd emite prelungiri arborescente lichenoide, mucoasa palatină, care devine strălucitoare ca o oglindă (fig. 3.30).

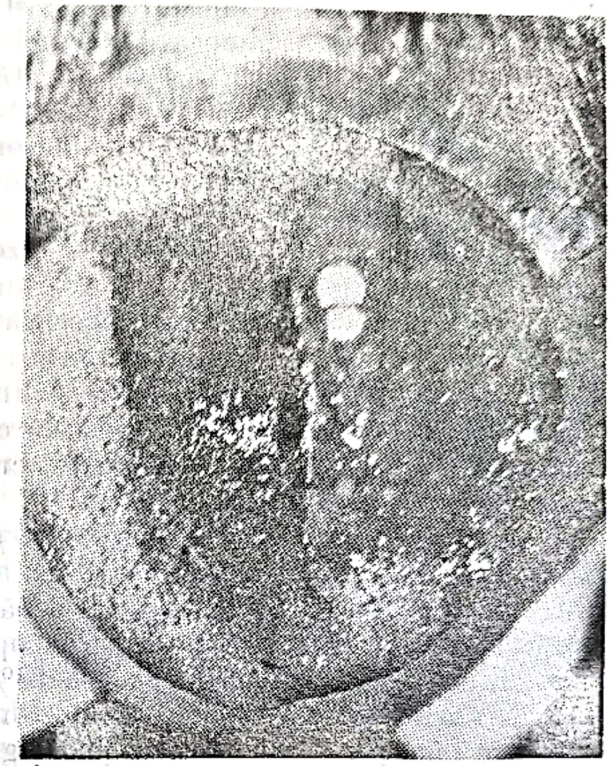


Fig. 3.30. — Glosită candidozică eritematoasă și depapilantă, cu depozite albicioase

Ca forme clinice particulare citățm: a) candidomicoza purtătorilor de proteză, cea mai frecventă candidomicoză bucală a adultului care se traduce printr-un eritem de culoare mai închisă la zona de contact cu proteza și prin cîteva depozite albicioase, putîndu-se complica cu o comisurită. Diagnosticul diferențial se poate face cu o stomatită de sensibilizare la proteză; b) un granulom cu Candida ce se dezvoltă ca urmare a unei extracții dentare și poate să fistulizeze în sinusul maxilar; c) o formă leucoplazică, care poate fi diagnosticată ca atare prin examen micologic și histopatologic, indispensabil pentru a exclude o leucoplazie de altă natură, suprainfectată cu Candida albicans; d) Candida albicans izolată cîteodată din limba neagră piloasă joacă probabil un rol etiologic în unele cazuri de acest fel, dispariția leziunilor după un tratament anticandidozic fiind un argument în acest sens.

În ce privește evoluția și prognosticul, cînd factorii favorizanți pot fi corijați, vindecarea este ușor dobîndită prin tratament.

Dimpotrivă, cînd atingerea generală este serioasă sau dacă factorii locali nu pot să fie înlăturați, evoluția candidomicozei va fi cronică și recidivantă fără gravitate prin ea însăși, dar putîndu-se autoinocula și la alte nivele, pe mucoasa genitală, pe tegument sau putînd fi sursa unei diseminări hematogene sau punctul de plecare a unei candidomicoze a altor segmente ale tubului digestiv.

Tratament. Nou-născuții și bătrînii în vîrstă foarte avansată vor fi tratați prin badijonări de 8—10/zi ori cu o suspensie de Nistatin 100 000 U.I./ml pînă la vindecarea clinică confirmată și printr-un examen micologic negativ. Adulții și copiii școlari vor lua drajeuri de Nistatin pe care vor trebui să le sugă cîte 10—12 pe zi pînă la vindecarea clinică. Tratamentul

Scanned with OKEN Scanner

durează cca 2 săptămîni. Se mai folosește Pimafucina în suspensie, cristal violet în soluție 1% în aplicații topice.

Comisurita candidozică (perleș, cheilită angulară) poate fi secundară unei candidomicoze orale. Se manifestă printr-o roșeță limitată, cu descuamarea epidermului corespunzător, false membrane și adesea fisurarea plicii comisurale, de preferință eroziuni liniare și chiar ulcerații. Poate fi uni- sau bilaterală, însoțindu-se de dureri și usturimi. Este contagioasă și este frecventă la copii, de asemenea, la femei este mai des întîlnită decît la bărbați. Diabetul și anemia feriprivă reprezintă un teren favorabil, dar se întîlnește și la persoane sănătoase. La adulți este favorizată de proteze dentare defectuoase, aplicate pe maxilarul superior, adesea folosite permanent, ziua și noaptea, fapt ce împiedică acțiunea mecanică de curățire pe care o exercită mișcările linguale și saliva.

Cheilita candidozică se caracterizează prin roșeața buzelor, însoțită de edem și descuamație, uneori de eroziuni roșii și senzație de arsură. Afectarea asociată a mucoasei orale este observată mai rar. La bărbați poate să apară o foliculită în zona învecinată a bărbii. Cheilita candidozică este adesea observată la adulții care obișnuiesc să-și lingă frecvent buzele iritate de vînt, de soare sau datorită unei dermatite de contact. Umezeala, mai ales la nivelul porțiunii mijlocii a buzei inferioare, creează condiții favorabile pentru instalarea leziunilor candidozice.

Cheilita candidozică cronică hiperplazică este o afecțiune mult mai frecventă decît se bănuia înainte, care afectează persoane aparent sănătoase, între 30 și 70 de ani, cel mai adesea bărbați. Clinic, este foarte dificil de diferențiat această manifestare de o leucoplazie bucală provocată de alte perturbări, fiind foarte probabil ca circa 10% din totalul așa-numitelor leucoplazii bucale să fie candidomicoze orale cronice hiperplazice. Precizarea diagnosticului se face prin examen histopatologic, care pune în evidență o hiperplazie cronică întinsă a structurilor epiteliale profunde, uneori cu prezența de pseudohife. Acești bolnavi nu prezintă alte manifestări asociate (piele, unghii).

Candidoze genitale feminine. Candidomicoza vulvo-vaginală. Candida albicians este adesea prezentă în microflora vaginală normală. Sarcina, diabetul, tratamentul cu antibiotice, Metronidazol, folosirea de anticoncepționale, tulburările ciclului menstrual, hiperfoliculinemia, scăderea pH-ului vaginal, nerespectarea condițiilor de igienă, iritații locale legate de exemplu de purtarea unui sterilet, irigații vaginale repetate etc., reprezintă condiții care predispun la vulvo-vaginite candidozice. Aceste manifestări se pot întîlni la orice vîrstă, atît la fetițe cît și la femei adulte și bătrîne. Au o mai mare frecvență la diabetice (diabetide vulvo-vaginale). La gravide se presupune că excesul de glicogen din epiteliul vaginal este un factor predispozant.

Transmiterea Candidei albicans de la un partener la altul se produce în lipsa unui tratament concomitent al cuplului.

Manifestarea vulvo-vaginală poate fi secundară prin autoinoculare de la un alt nivel, sau primitivă.

Infecția candidozică clinică vulvo-vaginală îmbracă mai multe aspecte:

— O formă care nu se deosebește cu nimic de muguetul bucal, cu prezența de depozite similare cu laptele închegat pe pereții vaginului.

— Alteori mucoasa vaginală este inflamată, erodată, chiar ulcerată, acoperită sau nu de un depozit cazeos, albicios. Epiteliul mucoasei este sub-

Scanned with OKEN Scanner

țire, macerat, putîndu-se detașa ușor cu pensa, uneori mici eroziuni aftoide și chiar papule erodate de aspect sifiloid.

— Un alt aspect se prezintă sub forma unei leucorei abundente, ce simulează o gonoree, cu secreție albicioasă, grunjoasă, consistentă, viscoasă, ca laptele bătut.

Vulvo-vaginita candidozică se localizează atît pe mucoasa vaginală, pe labiile mici și mari, cît și pe fața externă, cutanată a labiilor mari, pe o întindere de 1—3 cm, leziunile avînd marginile net limitate și suprafața acoperită de un depozit cremos. Ici, colo, se observă în jurul placardelor mari, mici plăci de însămînțare. Leziunile se pot extinde la perineu, la plicile inghinocrurale, interfesiere, ce pot deveni puternic inflamate și macerate. Alteori, infecția candidozică provoacă cistite, pielite, uretrite.

La femeile adulte, vulvo-vaginita candidozică se poate însoți de un prurit intens, ce poate duce la o lichenificare secundară a leziunilor de pe fața cutanată a labiilor mari.

Tratamentul constă în corectarea factorilor favorizanți și introducerea locală în vagin, de 2 ori pe zi, de ovule cu Nistatin sau comprimate de Canesten și aplicarea locală de unguent, cremă sau gel cu Nistatin, Clotrimazol etc.

Candidoze genitale masculine. În acest grup intră, pe de o parte, uretrita și, pe de altă parte, balanita și balanopostita candidozică. Uretrita și balanopostita pot fi asociate. O serie întreagă de autori au relevat caracterul venerian al candidozei genitale.

Uretritele candidozice masculine sînt acute și subacute și aproape exclusiv cauzate de Candida albicans.

Factorii generali favorizanți sînt aceiași ca și în celelalte candidomicoze. Dintre aceștia diabetul trebuie căutat sistematic.

Legat de practicile sexuale, riscul contaminării crește cu numărul partenerelor și mai ales cu vagabondajul sexual.

Contaminarea se mai poate face și printr-o sondă sau uretroscop infestat.

Perioada de incubație pare să fie de 1—2 zile. Uretrita acută se manifestă printr-o scurgere mucopurulentă abundentă, alb-verzuie, cu meatul roșu, tumefiat, cu disurie, polakiurie și prurit al regiunii meatului. În uretrita subacută, scurgerea este mai discretă, redusă cîteodată la picătura matinală, adesea asimptomatică, putînd provoca o ușoară disurie la prima micțiune din zi.

Uretrita candidozică se poate asocia cu alte infecții uretrale transmisibile pe cale sexuală (gonococ, tricomoniază, chlamidii etc.).

Tratament. În primul rînd trebuie reținut că trebuie să se trateze simultan și partenera sau partenerele. Tratamentul constă din introducerea de 2—3 ori pe zi intrauretral a unor creionașe special preparate de 2—2,5 cm lungime și conținînd 50.000 U.I. Stamicină fiecare sau instilații de 2 ori pe zi cu o suspensie ce conține 100.000 U.I./ ml.

Ketoconazol-ul, 200—400 mg/zi —, 1—2 săptămîni, pare să dea rezultate bune.

În același timp se va aplica pe gland și în șanțul balanoprepuțial un unguent cu Stamicin sau Clotrimazol.

Balanita și balanopostita candidozică se observă mai rar decît vulvovaginita candidozică, cu care poate însă fi asociată în cadrul infecției conjugale. Într-adevăr, cercetări recente asupra manifestărilor de balano-postită și uretrite la parteneri sexuali ai femeilor care suferă de vaginită candidozică,

Scanned with OKEN Scanner

sugerează contagiozitatea Candidei albicans în aceste condiţii. Această manifestare apare cel mai adesea la diabetici şi există date care sugerează că un mecanism alergic ar putea fi implicat, fie separat, fie corelat cu cel infecţios.

Clinic, balanopostita se caracterizează prin apariţia pe gland a unui eritem şi a unor depozite albicioase, moi, cremoase, ce se pot însoţi de eroziuni dureroase şi uneori chiar de ulceraţii (fig. 3.31). S-au descris forme acute şi cronice. Acestea din urmă pun probleme de diagnostic diferenţial cu eritroplazia, lichenul plan şi psoriazisul, cu dermatita de contact, cu balanopostita cu floră banală, cu un eritem fix postmedicamentos.

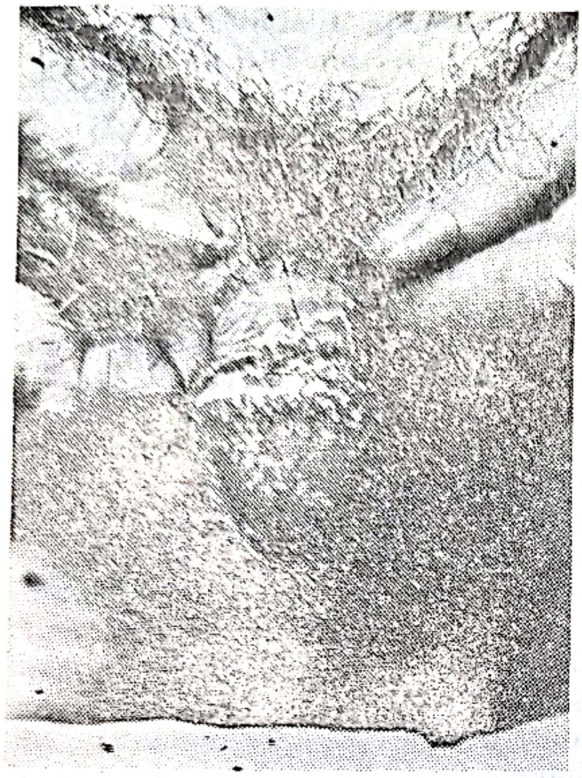


Fig. 3.31. — Balanopostită candidozică

Leziunile de balanită se pot însoţi de intertrigo inghino-scrotal. În 10—20% din cazuri, balanopostita candidozică poate fi pusă în relaţie directă cu o candidoză vaginală. Alteori poate fi o autoinoculare de la o micoză candidozică etc. sau chiar de la obiecte contaminate.

3.5.1.2. CANDIDOMICOZELE CUTANATE

Candida albicans nu se găseşte în mod obişnuit pe pielea subiecţilor sănătoşi. Ea este observată însă adesea pe pielea indivizilor cu o receptivitate crescută, la cei ce au venit în contact cu persoane afectate de candidomicoze sau la cei cărora li s-au aplicat pansamente ocluzive cu dermatocorticoizi.

Manifestarea cutanată cea mai frecventă este intertrigo-ul ce predomină în 50% din cazuri, la nivelul spaţiilor interdigito-plantare, după care urmează ca frecvenţă intertrigo interdigito-palmar, inghinocrural, fesier, şi mai rar pliurile submamare şi axilare.

Intertrigo interdigital al picioarelor este cel mai frecvent. Spaţiile interdigitale de la picioare se infectează cu Candida şi se produce o macerație însoţită de prurit ce seamănă cu Tinea pedis. Suprafeţele de contact ale spaţiilor interdigitale sînt roşii, acoperite de epiderm subţire, macerat, albicios, umed, ce se descuamează în lambouri, putînd prezenta şi fisuri. Leziunile se întind şi în spaţiile interdigito-plantare, pe plante şi pe feţele latero-interne ale picioarelor, prezentînd o erupţie veziculo-buloasă, care se poate piodermiza secudar. Cînd leziunile sînt întinse şi trenante se pot prinde şi unghiile apărînd cu precădere un perionixis. Alteori pot apare şi leziuni de sensibilizare la distanţă, pe faţa dorsală a mîinilor (levuride).

Intertrigo interdigital al mîinilor se întîlneşte la gospodine, bucătărese, spălătorese, lucrătoare în restaurante ce manipulează dulciuri şi răcoritoare, la pescari etc., care se expun permanent la un mediu umed etc. Şi existenţa unor deformaţi ale mîinii, care, chiar dacă sînt foarte mici, împiedică deschiderea completă a degetelor şi creează condiţii ca tegumentul interdigital

Scanned with OKEN Scanner

sugerează contagiozitatea Candidei albicans în aceste condiții. Această manifestare apare cel mai adesea la diabetici și există date care sugerează că un mecanism alergic ar putea fi implicat, fie separat, fie corelat cu cel infecțios.

Clinic, balanopostita se caracterizează prin apariția pe gland a unui eritem și a unor depozite albicioase, moi, cremoase, ce se pot însoți de eroziuni dureroase și uneori chiar de ulcerații (fig. 3.31). S-au descris forme acute și cronice. Acestea din urmă pun probleme de diagnostic diferențial cu eritroplazia, lichenul plan și psoriazisul, cu dermatita de contact, cu balanopostita cu floră banală, cu un eritem fix postmedicamentos.

Fig. 3.31. — Balanopostită candidozică

Leziunile de balanită se pot însoți de intertrigo inghino-scrotal. În 10—20% din cazuri, balanopostita candidozică poate fi pusă în relație directă cu o candidoză vaginală. Alteori poate fi o autoinoculare de la o micoză candidozică etc. sau chiar de la obiecte contaminate.

3.5.1.2. CANDIDOMICOZELE CUTANATE

Candida albicans nu se găsește în mod obișnuit pe pielea subiecților sănătoși. Ea este observată însă adesea pe pielea indivizilor cu o receptivitate crescută, la cei ce au venit în contact cu persoane afectate de candidomicoze sau la cei cărora li s-au aplicat pansamente ocluzive cu dermatocorticoizi.

Manifestarea cutanată cea mai frecventă este intertrigo-ul ce predomină în 50% din cazuri, la nivelul spațiilor interdigito-plantare, după care urmează ca frecvență intertrigo interdigito-palmar, inghinocrural, fesier, și mai rar pliurile submamare și axilare.

Intertrigo interdigital al picioarelor este cel mai frecvent. Spațiile interdigitale de la picioare se infectează cu Candida și se produce o macerație însoțită de prurit ce seamănă cu Tinea pedis. Suprafețele de contact ale spațiilor interdigitale sînt roșii, acoperite de epiderm subțire, macerat, albicios, umed, ce se descuamează în lambouri, putînd prezenta și fisuri. Leziunile se întind și în spațiile interdigito-plantare, pe plante și pe fețele latero-interne ale picioarelor, prezentînd o erupție veziculo-buloasă, care se poate piodermiza secudar. Cînd leziunile sînt întinse și trenante se pot prinde și unghiile apărînd cu precădere un perionixis. Alteori pot apare și leziuni de sensibilizare la distanță, pe fața dorsală a mîinilor (levuride).

Intertrigo interdigital al mîinilor se întîlnește la gospodine, bucătărese, spălătorese, lucrătoare în restaurante ce manipulează dulciuri și răcoritoare, la pescari etc., care se expun permanent la un mediu umed etc. Și existența unor deformați ale mîinii, care, chiar dacă sînt foarte mici, împiedică deschiderea completă a degetelor și creează condiții ca tegumentul interdigital

Scanned with OKEN Scanner

să fie în permanenţă umed şi macerat, favorizează apariţia unei localizări candidomicozice.

Sediul de elecţie al eroziunilor interdigitale candidozice la mînă este spaţiul al treilea, situat între degetul mijlociu şi inelar şi cunoscute sub denumirea de blastomicoza celui de al treilea spaţiu interdigital. Afecţiunea este cel mai adesea unilaterală, dar se poate localiza şi la ambele mîini.

Interesarea de predilecţie al celui de al treilea spaţiu se explică prin aceea, că acest spaţiu este mai îngust decît celelalte, cu condiţii mai mari de frecare şi cu anaerobioză relativă, fapt ce favorizează dezvoltarea procesului candidozic.

Afecţiunea se poate localiza simultan sau succesiv şi la spaţiul al doilea şi al patrulea şi foarte rar la spaţiul întîi, care, din cauza lărgimii sale, nu constituie un loc favorabil pentru dezvoltarea unei candidoze.

Leziunile iniţiale sînt reprezentate de vezicule care apoi se rup pentru a lăsa suprafeţe umede, albicioase, macerate, cu decolarea epidermului. Ele sînt însoţite de prurit şi usturimi, se exacerbează la căldură şi umezeală. Pot persista luni şi ani de zile, dacă nu sînt înlăturate cauzele ce au favorizat apariţia candidomicozei. După vindecare pot recidiva cînd se reia contactul cu mediul umed. Dermatoza se poate extinde la alte spaţii interdigitale, pe falange, pe podul palmelor, luînd o evoluţie centrifugă.

De cele mai multe ori, leziunile sînt unilaterale, la o mînă. Ele se pot asocia cu leziuni de onixis şi perionixis candidozic.

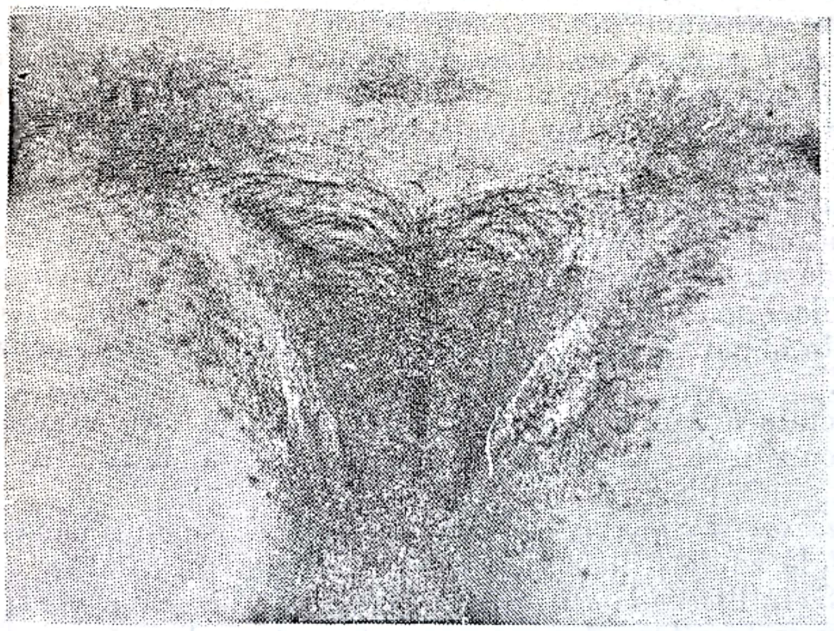


Fig. 3.32. — Intertrigo candidozic inghino-crural

Intertrigo inghino-crural începe printr-un mic placard eritematos veziculos, care se extinde treptat din plica inghinală către faţa internă a coapsei. Placardul ia treptat un aspect eritematos, lucios, neinfiltrat, cu marginile dantelate, cu contur geografic reprezentat printr-un guleraş epidermic albicios, deslipit (fig. 3.32). În jurul leziunii principale se găsesc pe alocuri mici plăci de acelaşi aspect. Afecţiunea se însoţeşte de prurit intens şi netratată poate ajunge şi la lichenificare secundară. Poate fi unilaterală dar de cele mai multe ori este

Scanned with OKEN Scanner

să fie în permanenţă umed şi macerat, favorizează apariţia unei localizări candidomicozice.

Sediul de elecţie al eroziunilor interdigitale candidozice la mînă este spaţiul al treilea, situat între degetul mijlociu şi inelar şi cunoscute sub denumirea de blastomicoza celui de al treilea spaţiu interdigital. Afecţiunea este cel mai adesea unilaterală, dar se poate localiza şi la ambele mîini.

Interesarea de predilecţie al celui de al treilea spaţiu se explică prin aceea, că acest spaţiu este mai îngust decît celelalte, cu condiţii mai mari de frecare şi cu anaerobioză relativă, fapt ce favorizează dezvoltarea procesului candidozic.

Afecţiunea se poate localiza simultan sau succesiv şi la spaţiul al doilea şi al patrulea şi foarte rar la spaţiul întîi, care, din cauza lărgimii sale, nu constituie un loc favorabil pentru dezvoltarea unei candidoze.

Leziunile iniţiale sînt reprezentate de vezicule care apoi se rup pentru a lăsa suprafeţe umede, albicioase, macerate, cu decolarea epidermului. Ele sînt însoţite de prurit şi usturimi, se exacerbează la căldură şi umezeală. Pot persista luni şi ani de zile, dacă nu sînt înlăturate cauzele ce au favorizat apariţia candidomicozei. După vindecare pot recidiva cînd se reia contactul cu mediul umed. Dermatoza se poate extinde la alte spaţii interdigitale, pe falange, pe podul palmelor, luînd o evoluţie centrifugă.

De cele mai multe ori, leziunile sînt unilaterale, la o mînă. Ele se pot asocia cu leziuni de onixis şi perionixis candidozic.

Fig. 3.32. — Intertrigo candidozic inghino-crural

Intertrigo inghino-crural începe printr-un mic placard eritematos veziculos, care se extinde treptat din plica inghinală către faţa internă a coapsei. Placardul ia treptat un aspect eritematos, lucios, neinfiltrat, cu marginile dantelate, cu contur geografic reprezentat printr-un guleraş epidermic albicios, deslipit (fig. 3.32). În jurul leziunii principale se găsesc pe alocuri mici plăci de acelaşi aspect. Afecţiunea se însoţeşte de prurit intens şi netratată poate ajunge şi la lichenificare secundară. Poate fi unilaterală dar de cele mai multe ori este

Scanned with OKEN Scanner

bilaterală. La bărbat leziunile se pot extinde la scrot, la gland, iar la femei în regiunea vulvară și în regiunea fesieră, sau perianal.

Diagnosticul diferențial se face cu un intertrigo streptococic, cu eczema marginatum Hebra etc.

Candidoza ano-rectală poate apare în majoritatea cazurilor după o cură de antibiotice, putînd fi prima și rămîne ultima manifestare a unei candidomicoze a tractului digestiv.

Apare mai întîi un prurit anal intolerabil și un eritem perianal, cu ușoară zemuire, cîteodată cu leziuni erozive, leziunile putînd lua alura unui intertrigo interfesier. Examenul micologic este esențial în precizarea diagnosticului.

La sugari, Candida albicans poate coloniza o dermită fesieră cauzată de amoniac, produs de dezintegrare a ureei sub efectul enzimelor elaborate de bacterii și în special de proteus.

Intertrigo axilar este ceva mai rar întîlnit, adesea bilateral, îmbrăcînd aspectul unei dermite eczematiforme cu margini dantelate, adesea cu guleraș epidermic la periferie.

Intertrigo submamar, de obicei bilateral, se întîlnește mai frecvent la femeile gravide, cu sînii căzuți.

Intertrigo candidozic se poate localiza numai la una din plici sau poate interesa deodată mai multe plici (submamare, inghino-crurale etc.).

Rareori se pot întîlni leziuni la nivelul areolei și mamelonului la mame contaminate de la sugarii lor cu candidomicoză bucală. Se mai pot întîlni candidomicoze periombilicale, retroauriculare și la plicile gîtului la copiii mici.

Manifestări rare ale candidozei cutanate. Candidozele pustuloase perifoliculare pot fi superficiale, lipsite de infiltrații sau situate pe leziuni infiltrative de tip papulos. Aceste manifestări reprezintă un tip aparte, puțin obișnuit, de candidoze cutanate.

Ca manifestări foarte rare, amintim și piodermita vegetantă și verucoasă, întîlnite în pielea capului, pe față, extremități, ce simulează piodermita microbiană, de care se diferențiază numai prin examenele de laborator. Abcesele cu Candida, observate îndeosebi la sugari, reprezintă cel mai adesea metastaze cutanate în cursul unei septicemii candidozice. Ele se localizează îndeosebi pe fese.

O varietate foarte rară de candidoză cutanată este cea care seamănă foarte mult cu acneea rozacee, și care poate coexista cu alte localizări candidozice.

Perionixisul și onixisul candidozic. Perionixisul cu Candida albicans este frecvent la adult și îndeosebi la femei, avînd un caracter cu precădere profesional. Se întîlnește la casnice care lucrează în umiditate la spălatul rufelor și vaselor, la lucrătorii din industria alimentară, la cofetari, la vînzătorii de răcoritoare etc. și la alte persoane care, prin natura profesiei lor, sînt nevoite a lucra în mediul umed, cu resturi alimentare, în special dulciuri, care reprezintă factori favorizanți ai dezvoltării Candidei. Perionixisul îmbracă două forme clinice:

— Perionixisul infiltrativ.

— Perionixisul supurat.

În *perionixisul infiltrativ*, leziunea periunghială este infiltrată, relief ată, acoperită de un epiteliu subțire, uneori de scuame, cu afectarea repliului periunghial mai ales în porțiunea sa proximală. Leziunea reprezintă un fel

Scanned with OKEN Scanner

de burelet în jurul unghiilor afectate, degetele luînd un aspect de bețe de tobosar. La apăsare nu se exprimă nici un conținut, rareori o picătură de puroi în care se evidențiază Candida.

Leziunile sînt dureroase și se exacerbează la contactul cu apa. Au o evoluție cronică, cu prinderea a 1—2 degete, alteori a tuturor degetelor de la mîini. În cazul unei evoluții de lungă durată sînt prinse și unghiile, care se deformează, dobîndesc striuri transversale și depresiuni cupuliforme la mar-

Fig. 3.33. — Perionixis și onixis candidozic

gini etc. Cînd procesul interesează matricea unghială într-un grad mai mare, unghiile se pot elimina în totalitate sau în parte.

Perionixisul supurat îmbracă aspectul unui panarițiu periunghial purulent, dureros, asemănător panarițiului stafilococic. Este mai rar întîlnit decît forma precedentă. La exprimare se scurge puroi gros, cremos, care conține parazitul. Leziunea se însoțește de dureri vii, continue. Se întîlnesc și forme mixte candido-stafilococice. Dintre diferitele specii de Candida, C. albicans se situează pe primul loc cu 96% în statistica lui D. Grigoriu și apoi alte specii ce sînt rar izolate.

Onixisul candidomicozic poate însoți leziunile de perionixis sau poate fi pur. Vanbreuseghen socotea Candida albicans incapabilă de a ataca keratina in vitro, alți cercetători au demonstrat că unele specii ale acestui gen pot digera keratina in vitro. Cînd sînt consecutive perionixisului, leziunile de onixis candidozic încep la baza unghiei, consecință a afectării matricei, fapt care-l deosebește de onixisul dermatofitic ce începe totdeauna la extremitatea liberă a unghiei (fig. 3.33).

În primul stadiu, modificările unghiale se traduc prin apariția unor șanțuri transversale, care dau unghiei un aspect mamelonat sau mici depresiuni cupuliforme pe marginile laterale ale unghiei. Șanțurile transversale persistă și după regresiunea inflamației periunghiale, ele eliminîndu-se pe măsura creșterii unghiei sănătoase. Zonele modificate ale unghiei devin mate, iau o culoare cenușie-verzuie murdară, caracteristică, sînt friabile, raclîndu-se ușor. Cînd matricea este interesată într-un grad avansat, unghiile se pot eli-

de burelet în jurul unghiilor afectate, degetele luînd un aspect de bețe de tobosar. La apăsare nu se exprimă nici un conținut, rareori o picătură de puroi în care se evidențiază Candida.

Leziunile sînt dureroase și se exacerbează la contactul cu apa. Au o evoluție cronică, cu prinderea a 1—2 degete, alteori a tuturor degetelor de la mîini. În cazul unei evoluții de lungă durată sînt prinse și unghiile, care se deformează, dobîndesc striuri transversale și depresiuni cupuliforme la mar-

Fig. 3.33. — Perionixis și onixis candidozic

gini etc. Cînd procesul interesează matricea unghială într-un grad mai mare, unghiile se pot elimina în totalitate sau în parte.

Perionixisul supurat îmbracă aspectul unui panarițiu periunghial purulent, dureros, asemănător panarițiului stafilococic. Este mai rar întîlnit decît forma precedentă. La exprimare se scurge puroi gros, cremos, care conține parazitul. Leziunea se însoțește de dureri vii, continue. Se întîlnesc și forme mixte candido-stafilococice. Dintre diferitele specii de Candida, C. albicans se situează pe primul loc cu 96% în statistica lui D. Grigoriu și apoi alte specii ce sînt rar izolate.

Onixisul candidomicozic poate însoți leziunile de perionixis sau poate fi pur. Vanbreuseghen socotea Candida albicans incapabilă de a ataca keratina in vitro, alți cercetători au demonstrat că unele specii ale acestui gen pot digera keratina in vitro. Cînd sînt consecutive perionixisului, leziunile de onixis candidozic încep la baza unghiei, consecință a afectării matricei, fapt care-l deosebește de onixisul dermatofitic ce începe totdeauna la extremitatea liberă a unghiei (fig. 3.33).

În primul stadiu, modificările unghiale se traduc prin apariția unor șanțuri transversale, care dau unghiei un aspect mamelonat sau mici depresiuni cupuliforme pe marginile laterale ale unghiei. Șanțurile transversale persistă și după regresiunea inflamației periunghiale, ele eliminîndu-se pe măsura creșterii unghiei sănătoase. Zonele modificate ale unghiei devin mate, iau o culoare cenușie-verzuie murdară, caracteristică, sînt friabile, raclîndu-se ușor. Cînd matricea este interesată într-un grad avansat, unghiile se pot eli-

mina în întregime, putîndu-se însă reface din celulele germinative rămase intacte.

Cînd onixisul candidozic este pur, leziunea începe la extremitatea liberă, unghia îngroşîndu-se printr-un proces de hiperkeratoză subunghială, devenind friabilă. Alteori unghia se subţiază prin digerarea lamei interne pe o anumită porţiune, cu păstrarea lamei externe, în care caz ea se deslipeşte de pe pat pe distanţa respectivă.

Ca factori favorizanţi ai procesului onico-candidozic, amintim atît condiţiile externe, în special umiditatea cît şi deficienţele circulaţiei periferice.

Candidomicoze genito-fesiere ale sugarului cu tendinţă la generalizare şi eritrodermizare. Infecţia candidozică primară sau secundară a tegumentului regiunii fesiere survine cu predilecţie la sugari şi în special la cei distrofici. Folosirea de scutece umede şi impermeabile este un element suplimentar care favorizează dezvoltarea rapidă a germenilor coproflorei şi desigur şi a Candidei albicans.

Afecţiunea poate începe prin elemente eritemato-veziculo-pustuloase care cresc şi confluează în placarde şi ocupă în totalitate fesele, regiunile genitale şi perigenitale. Această formă mai inflamatorie veziculo-pustuloasă, secretîndă, a fost descrisă de Ibrahim. Placardele întinse şi acoperite de scuame şi cruste au tendinţă de confluare şi de a se complica cu abscese cutanate. Ele sînt uşor tumefiate, adesea macerate, înconjurate de guleraşe scuamoase, fetide şi dureroase la contactul cu scaunul, cu apa şi săpunul.

Cîteodată, debutul este mai puţin acut, începînd printr-o erupţie eritemato-scuamoasă cu punct de plecare tot din regiunea perianală, neacoperindu-se de pustule decît tardiv. Este aşa zisa formă clinică uscată studiată de Beck.

Cele două forme clinice se pot intrica.

Adesea leziunile se extind la pielea abdomenului, se disemineză foarte mult, putînd afecta uneori tegumentul în totalitate. Este vorba atunci de o eritrodermie candidomicozică cu afectarea concomitentă a fanerelor (alopecie, onixis).

Această eritrodermie, cînd îmbracă aspectul descuamativ, este similară clinic sindromului Leiner-Moussous. Diferenţierea sa de boala Leiner-Moussous propriu zisă constă în aceea că aceasta se însoţeşte de o stare toxică, cu anemie, leucocitoză, este rară, apare la copii hrăniţi la sîn şi are un prognostic sever şi nu prezintă Candida albicans în leziuni.

Eritrodermia candidomicozică a sugarului apare între 3 săptămîni şi 5 luni şi are un anumit caracter epidemic. Apare la copii hrăniţi artificial şi evoluează cu o stare generală satisfăcătoare, cu un prognostic favorabil. Formele pur cutanate se pot asocia ca manifestări pe mucoase. Un mărgăritărel sau o diaree cu evoluţie uneori gravă la sugarii distrofici reprezintă cel mai adesea rezervorul de Candida albicans responsabil de însămînţarea regiunii genito-fesiere şi a întregului tegument.

În cazuri relativ rare, în care candidomicoza genito-fesieră se produce în primele săptămîni, ea poate fi rezultatul unei însămînţări ce pleacă de la o vaginită a mamei, prin însămînţare per partum. Infestarea se poate face şi de la personalul îngrijitor în cazuri în care nu se respectă suficient regulile de igienă.

Scanned with OKEN Scanner

Candidomicoza poate fi primitivă sau secundară pe o dermită preexistentă. Dermitele de şezut sînt rare în prima lună, frecvente în cea de a doua lună şi a treia lună şi pot persista cît timp copilul este în scutece.

Printre aceste dermite ce pot preceda o candidomicoză amintim dermatita seboreică sau cea produsă de amoniac, rezultat din dezintegrarea ureei sau efectul bacteriilor şi în special al proteusului.

Candidomicoza poate apare şi în cursul sau după antibioterapie.

Prezenţa parazitului în scuamele sau depozitele cutanate este edificatoare pentru diagnosticul de precizie. La nevoie se practică un examen histopatologic cu coloraţia PAS. O participare microbiană poate veni să complice tabloul clinic al candidomicozei.

Tratamentul va fi pur local dacă nu se asociază o candidomicoză digestivă. Se folosesc topice pe bază de Nistatin, Clotrimazol sub formă de pomezi, creme, gel, pudre, aplicate prin masaje uşoare pentru a penetra mai bine.

Dacă caracterul inflamator este mai accentuat se pot folosi preparate de dermatocorticoizi asociate cu un anticandidozic pe durată de 7—8 zile pentru a evita riscul dezvoltării unui granuloma gluteale infantum. Tratamentul este întrerupt după vindecarea clinică şi trei examene micologice negative. În caz de candidoză digestivă asociată, se prescrie administrarea *per os* a unei suspensii de Nistatin *per os*, cîte o doză de 500.000 u.i. de 2—3 ori pe zi.

Se poate recurge şi la suspensia cu Amfotericină B 10% de 2—3 ori pe zi, doza fiind în funcţie de greutatea copilului, dar este mai puţin eficace. Se poate administra şi Ketoconasole în doză zilnică de 10 mg/kg corp.

În caz de eritrodermie severă se fac perfuzii cu Amfotericină B ce pot fi înlocuite cu Ketoconasole în doză zilnică de 10—20 mg/kg corp.

Granuloma gluteale infantum, descris în 1971 de Toppeiner şi colab., se caracterizează prin apariţia pe o dermită fesieră infantilă a unor noduli rotunzi, sau ovalari, de consistenţă fermă de 0,5 — 3 cm diametru, localizaţi la şezut, pe faţa internă a coapselor şi pe organele genitale externe, de coloraţie violacee şi acoperită de scuame discrete.

Într-un număr de cazuri de acest fel a fost stabilită etiologia candidozică, prin evidenţierea C. albicans în scuame sau prin examen histopatologic şi coloraţia PAS care a relevat prezenţa de celule levurice şi pseudofilamente în stratul cornos şi în infiltratele dermului.

Unii autori care n-au găsit Candida, tind să facă din granuloma gluteale infantum o manifestare de natură halogenică deoarece toate cazurile lor fuseseră tratate cu dermatocorticoizi fluoruraţi.

Apariţia acestei manifestări ar fi favorizată şi de pansamentele ocluzive.

IDR la levurină este intens pozitivă.

Ca tratament se recomandă aplicaţii de unguente cu Nistatin sau Clotrimazol, înlăturarea dermatocorticoizilor şi a lenjeriei impermeabile.

3.5.1.3. CANDIDOMICOZELE MUCO-CUTANATE CRONICE

O atenţie deosebită merită candidomicozele muco-cutanate cronice, ce apar pe fondul unui defect congenital sau dobîndit al mecanismelor locale sau sistemice de apărare, manifestări ce sînt rare, unele dintre ele avînd un prognostic rezervat. Aceste manifestări au fost observate cel mai adesea la copii, dar pot fi întîlnite şi la adulţi. Ele au ca trăsături comune, în afara unui defect de apărare, existenţa unei endocrinopatii, aspecte histopatologice carac-

Scanned with OKEN Scanner

teristice, rezistența la terapie și cronicitatea evoluției. Sînt clasificate în următoarele 4 grupe:

a) candidomicoza bucală cronică, fără leziuni cutanate, care afectează mucoasa bucală, limba și buzele, observată cel mai adesea la femei, predominantă între 35—50 de ani. Poate să fie în legătură cu o proteză dentară, cu carențe diverse (fier, piridoxină, vitamină A etc.) sau cu afecțiuni maligne ignorate.

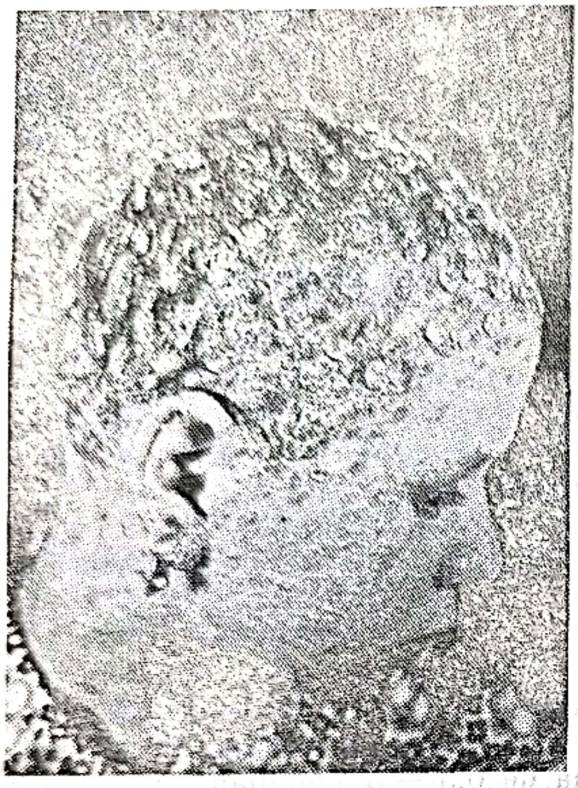


Fig. 3.34. Granulum candidozic

S-a semnalat și la pacienții atinși de *timom*, de miastenie gravă, de anemie hemolitică și purpură trombocitopenică secundară atingerii timice;

b) sindromul de candidomicoză endocrină (Lever), care se manifestă prin leziuni la nivelul cavității bucale și al unghiilor, observate cel mai adesea la copii și cu precădere la fetițe. Tulburările endocrine latente pot să devină vizibile după instalarea candidomicozei. Trebuie însă reținut, că un copil cu candidomicoză buco-unghială cronică este suspect de tulburări endocrine (diabet, hipoparatiroidism, hipotiroidism, hipoadrenocorticism, insuficiență gonadică etc.). Candidomicoza evoluează pe un teren discrinic dispozițional moștenit;

c) candidoza difuză cronică. Acest tip de manifestare se observă mai adesea la persoane vîrstnice atinse de neoplasm, de afecțiuni debilitante, favorizate de imunodepresive, corticoizi etc. cu interesarea unor suprafețe întinse ale membrelor, scalpului, feței, unghiilor și gurii. Leziunile pot îmbrăca un aspect herpetiform sau vegetant și se pot însoți de localizări viscerale de tip supurativ sau granulomatos, excepțional de o stare septicemică.

Tratamentul de elecție este Ketoconazol-ul *per os*, în doză zilnică de 5—10 mg/kg corp, timp de mai multe luni de zile, și chiar mai mult, pînă la vindecarea clinică și micologică;

d) granulomul candidozic sau candidomicoza cronică muco-cutanată localizată, cea mai cunoscută dintre manifestările din acest grup.

Granulomul candidozic, asupra căruia insistăm, fiind mai bine individualizat ca entitate nosologică, se observă, cel mai adesea, la copii, cu aceeași incidență la ambele sexe. Debutează uneori în primele luni de viață, alteori în a doua copilărie, rar la 15—18 ani. Are o evoluție cronică, de ani de zile, ajungînd uneori pînă la vîrsta adultă, exitusul fiind de regulă (fig. 3.34).

Leziunile de debut sînt reprezentate printr-un muguet bucal persistent, pe o mucoasă hiperemiată și edematiată, la care se asociază un proces de cheilită și comisurită. Leziunile se extind in timp, la nivelul tegumentului, în special pe scalp, pe frunte, dosul nasului și cu interesarea unghiilor (fig. 3.35).

Scanned with OKEN Scanner

teristice, rezistența la terapie și cronicitatea evoluției. Sînt clasificate în următoarele 4 grupe:

a) candidomicoza bucală cronică, fără leziuni cutanate, care afectează mucoasa bucală, limba și buzele, observată cel mai adesea la femei, predominantă între 35—50 de ani. Poate să fie în legătură cu o proteză dentară, cu carențe diverse (fier, piridoxină, vitamină A etc.) sau cu afecțiuni maligne ignorate.

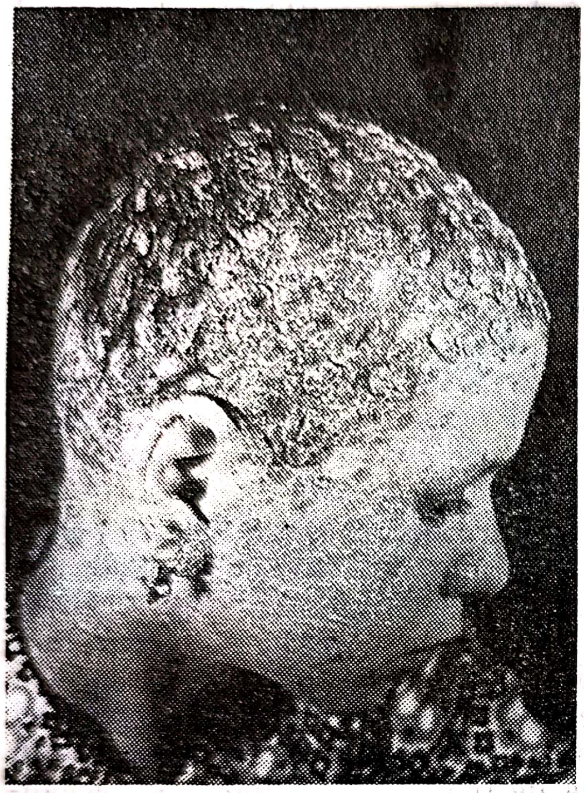


Fig. 3.34. Granulum candidozic

S-a semnalat și la pacienții atinși de *timom*, de miastenie gravă, de anemie hemolitică și purpură trombocitopenică secundară atingerii timice;

b) sindromul de candidomicoză endocrină (Lever), care se manifestă prin leziuni la nivelul cavității bucale și al unghiilor, observate cel mai adesea la copii și cu precădere la fetițe. Tulburările endocrine latente pot să devină vizibile după instalarea candidomicozei. Trebuie însă reținut, că un copil cu candidomicoză buco-unghială cronică este suspect de tulburări endocrine (diabet, hipoparatiroidism, hipotiroidism, hipoadrenocorticism, insuficiență gonadică etc.). Candidomicoza evoluează pe un teren discrinic dispozițional moștenit;

c) candidoza difuză cronică. Acest tip de manifestare se observă mai adesea la persoane vîrstnice atinse de neoplasm, de afecțiuni debilitante, favorizate de imunodepresive, corticoizi etc. cu interesarea unor suprafețe întinse ale membrelor, scalpului, feței, unghiilor și gurii. Leziunile pot îmbrăca un aspect herpetiform sau vegetant și se pot însoți de localizări viscerale de tip supurativ sau granulomatos, excepțional de o stare septicemică.

Tratamentul de elecție este Ketoconazol-ul *per os*, în doză zilnică de 5—10 mg/kg corp, timp de mai multe luni de zile, și chiar mai mult, pînă la vindecarea clinică și micologică;

d) granulomul candidozic sau candidomicoza cronică muco-cutanată localizată, cea mai cunoscută dintre manifestările din acest grup.

Granulomul candidozic, asupra căruia insistăm, fiind mai bine individualizat ca entitate nosologică, se observă, cel mai adesea, la copii, cu aceeași incidență la ambele sexe. Debutează uneori în primele luni de viață, alteori în a doua copilărie, rar la 15—18 ani. Are o evoluție cronică, de ani de zile, ajungînd uneori pînă la vîrsta adultă, exitusul fiind de regulă (fig. 3.34).

Leziunile de debut sînt reprezentate printr-un muguet bucal persistent, pe o mucoasă hiperemiată și edematiată, la care se asociază un proces de cheilită și comisurită. Leziunile se extind in timp, la nivelul tegumentului, în special pe scalp, pe frunte, dosul nasului și cu interesarea unghiilor (fig. 3.35).

Scanned with OKEN Scanner

Leziunile cutanate sînt de aspect papilomatos, vegetant, acoperite de scuamo-cruste brune, galbene, groase, verucoase, la nivelul pielii capului aglutinînd perii. Uneori aspectul acestor cruste este chitinos, uscat, detaşîndu-se greu de piele, cu care ocazie provoacă sîngerare şi durere. Leziunile invadează pliurile nazogeniene, obrajii, urechile. Se pot întinde pe torace luînd aspect de plăci tricofitoide.

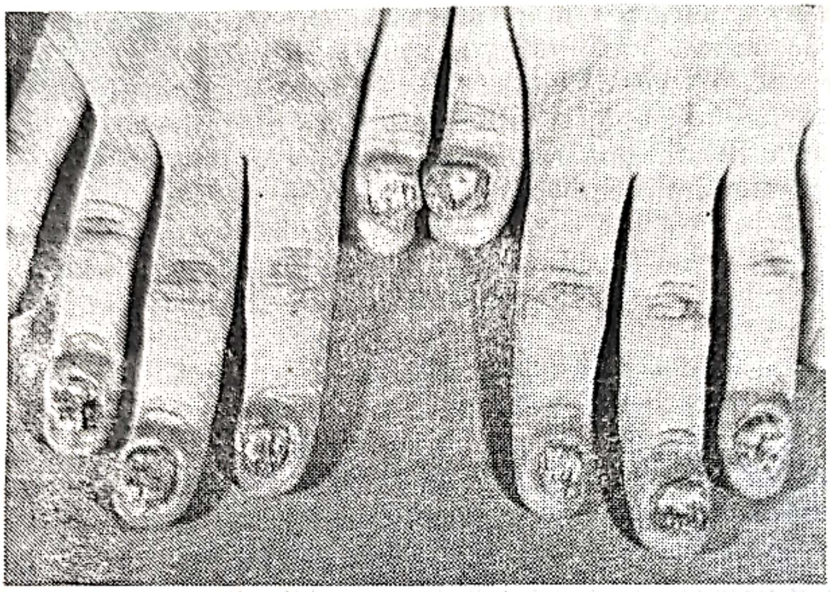


Fig. 3.35. — Perionixis şi onixis la aceeaşi pacientă

În regiunea genitală, leziunile candidozice se manifestă printr-un intertrigo cu depozite albicioase pe fond hiperemic. Onixisul şi perionixisul candidozic sînt aproape obligatorii, mai des la mîini şi mai rare la picioare. Unghiile suferă o îngroşare monstruoasă, devin friabile, uneori luînd aspectul unor coarne sau bețe de toboşar. De regulă, mucoasele sînt atinse, întreaga mucoasă digestivă de la gură pînă la anus prezenta leziuni eritematoase, depozite albicioase care antrenează tulburări digestive diverse: dispepsii, dureri, vomismente, diaree cronică etc.

În ce priveşte apariţia şi evoluţia granulomului candidozic, rolul terenului este hotărîtor. Stările morbide cu care se asociază granulomul candidozic scot în relief existenţa unor factori care alterează capacitatea de apărare a organismului, dezarmat în faţa unui agresor care, în condiţii normale, este saprofit.

Se menţionează asocierea unor anomalii imunocelulare şi serologice, a unor afecţiuni ale timusului, care facilitează apariţia candidomicozelor cronice, severe. În acest sens, s-a insistat asupra legăturii dintre granulomul candidozic şi defecte ale sistemului timodependent ce răspunde de imunitatea celulară. Astfel, s-au descris unele cazuri de granulom candidozic, care evoluau paralel cu un sindrom Di George, cu absenţa congenitală a timusului şi paratiroidei. S-au întîlnit cazuri frecvente de asociere între candidomicoza cutaneo-mucoasă cronică şi hipertrofia timusului etc., un caz de tumoră timică şi granulom candidozic. Fără a fi pe deplin dovedită responsabilitatea anomaliilor timice în creşterea susceptibilităţii la aceste infecţii grave cu Candida albicans, asocierea lor cu granulomul candidozic etc., evocă posibilitatea ca

Scanned with OKEN Scanner

Leziunile cutanate sînt de aspect papilomatos, vegetant, acoperite de scuamo-cruste brune, galbene, groase, verucoase, la nivelul pielii capului aglutinînd perii. Uneori aspectul acestor cruste este chitinos, uscat, detașîndu-se greu de piele, cu care ocazie provoacă sîngerare și durere. Leziunile invadează pliurile nazogeniene, obrajii, urechile. Se pot întinde pe torace luînd aspect de plăci tricofitoide.

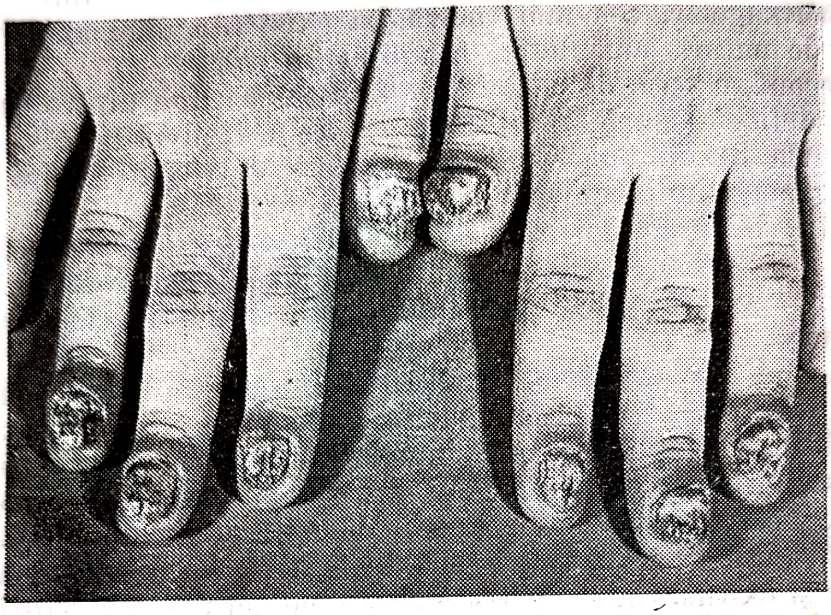


Fig. 3.35. — Perionixis și onixis la aceeași pacientă

În regiunea genitală, leziunile candidozice se manifestă printr-un intertrigo cu depozite albicioase pe fond hiperemic. Onixisul și perionixisul candidozic sînt aproape obligatorii, mai des la mîini și mai rare la picioare. Unghiile suferă o îngroșare monstruoasă, devin friabile, uneori luînd aspectul unor coarne sau bețe de toboșar. De regulă, mucoasele sînt atinse, întreaga mucoasă digestivă de la gură pînă la anus prezenta leziuni eritematoase, depozite albicioase care antrenează tulburări digestive diverse: dispepsii, dureri, vomismente, diaree cronică etc.

În ce privește apariția și evoluția granulomului candidozic, rolul terenului este hotărîtor. Stările morbide cu care se asociază granulomul candidozic scot în relief existența unor factori care alterează capacitatea de apărare a organismului, dezarmat în fața unui agresor care, în condiții normale, este saprofit.

Se menționează asocierea unor anomalii imunocelulare și serologice, a unor afecțiuni ale timusului, care facilitează apariția candidomicozelor cronice, severe. În acest sens, s-a insistat asupra legăturii dintre granulomul candidozic și defecte ale sistemului timodependent ce răspunde de imunitatea celulară. Astfel, s-au descris unele cazuri de granulom candidozic, care evoluau paralel cu un sindrom Di George, cu absența congenitală a timusului și paratiroidei. S-au întîlnit cazuri frecvente de asociere între candidomicoza cutaneo-mucoasă cronică și hipertrofia timusului etc., un caz de tumoră timică și granulom candidozic. Fără a fi pe deplin dovedită responsabilitatea anomaliilor timice în creșterea susceptibilității la aceste infecții grave cu Candida albicans, asocierea lor cu granulomul candidozic etc., evocă posibilitatea ca

Scanned with OKEN Scanner

aceste dereglări ale timusului să poată determina instalarea acestor manifestări candidozice deosebit de severe.

Pe linia unui teren imunodeficient celular al acestor pacienți amintim absența hipersensibilității întîrziate la IDR cu paleoantigeni, răspunsul anormal al limfocitelor acestor bolnavi la stimularea mitogenă in vitro cu extract de Candida și fitohemaglutinină. S-a mai ridicat problema unor anomalii în procesul de recunoaștere, deficiența în producerea factorului de inhibiție a migrării macrofagelor. S-a mai relevat și existența unei anomalii ereditare funcționale de natură enzimatică a polinuclearelor.

Mai recent, o serie de cercetări au arătat că unii dintre acești pacienți prezintă un deficit de IgA în salivă și uneori și la nivel seric.

Asemenea candidomicoze grave extensive se pot întîlni și la copiii atinși de agamaglobulinemie de tip Swiss.

La bolnavii cu acest tip de candidomicoze s-a mai descris o scădere a unor componenți serici precum a așa zisei substanțe candidocidale, a transferinei nesaturate etc., factori capabili să inhibe în mod normal creșterea Candidei albicans.

O serie de alte deficiențe și afecțiuni organice severe (ciroze, anemie pernicioasă, afecțiuni renale sistemice, sindroame de malabsorbție etc.), perturbări endocrine (hipotiroidism, hipoparatiroidism, insuficiență gonadică, boala Addison, fibroza pancreatică și, desigur pe prim plan diabetul), creează terenul favorabil apariției unor candidomicoze cronice, severe.

Evoluție și prognostic. În absența tratamentului, evoluția cronică merge spre caşezie și exitus. Chiar cu tratatamentele actuale, prognosticul este destul de grav. Suprainfecțiile microbiene pioccocice și cu B. Koch ca și tulburările digestive conduc la cașexie și la atingeri renale și pulmonare de temut.

Examenul micologic microscopic și al culturilor din depozitele albicioase de pe mucoase permite evidențierea Candidei albicans. De asemenea, examenul histopatologic cu coloratia PAS pune în evidență celule levurice și pseudofilamente în hiperkeratoza de suprafață și în ostiumurile foliculare, iar în derm în vecinătatea foliculilor.

Tratament. Tratamentele clasice sînt decepționante. Terapia cu Amfotericină B asociată cu Ancotyl Roche pare a reprezenta un progres deosebit.

Singur Ketoconazol-ul *per os* în doză de 5—10 mg/kg corp/24 ore pare eficace, după experiența lui Borelli și a lui Drouhet.

3.5.1.4. CANDIDOMICOZELE VISCERALE ȘI SISTEMICE

Candidomicozele viscerale sînt frecvente la sugarii și copiii mici distrofici, precum și în cursul bolilor grave debilitante, al neoplaziilor avansate sau după tratamentele îndelungate cu corticoizi și antibiotice administrate în boli grave. Cel mai adesea ele sînt manifestări ale unei septicemii cu Candida. Organele ce pot fi afectate sînt: aparatul respirator, cu punct de plecare de la un muguet bucal și extinderea la faringe, laringe, bronșii, tractul gastrointestinal etc. Hemocultura nu este însă constant pozitivă, urocultura este cea mai constant pozitivă. Aceste forme se observă fie la sugarii distrofici, fie la bătrînii cașectici. Punctul de plecare îl reprezintă candidoza bucală, manifestările la distanță fiind rezultatul diseminării pe cale hematogenă.

În formele grave, reacțiile de apărare slăbesc și bolnavul devine anergic, IDR la levurină, ca și alte reacții imune, devin negative. Dacă diagnos-

Scanned with OKEN Scanner

ticul nu este precizat și nu se instituie un tratament specific anticandidozic, bolnavul sucombă.

Tratamentul trebuie să fie precoce, în doză și durată suficiente pentru a fi urmat de un eventual succes. Se va administra Amfotericină B în perfuzii mai nou și eficient Ketoconasol și pentru a steriliza focarele digestive Nistatin *per os*.

3.5.2. REACTIVITATEA IMUNOALERGICĂ ÎN CANDIDOMICOZE

Leziuni secundare (levuride). Hipersensibilitatea față de Candida albicans îmbracă fie forma de alergie de tip tardiv, fie, mai rar, de tip imediat, putîndu-se însoți de manifestări clinice de sensibilizare sau levuride.

Aplicat în scop diagnostic, testul la levurină are o valoare redusă, fiind insuficient de specific. El ar putea fi util la trierea subiecților cu imunitate celulară deficientă, întrucît reacția la levurină dispare în unele boli anergizante (limfosarcom, lepră) sau este redusă (în sarcoidoză).

Se poate vorbi de o valoare diagnostică a testului IDR la levurină în levuride numai cînd practicarea testului respectiv duce fie la exacerbarea erupției, fie la ameliorarea sa manifestă. Într-adevăr, la aceste manifestări hiposensibilizarea prin IDR cu levurină poate duce nu numai la o ameliorare a acestui tip de manifestare ci chiar la dispariția completă și vindecarea clinică în 66% din cazuri, după unele observații. IDR la levurină se citește la 24—48 de ore, dar și imediat sau după 5—6 ore, cea mai importantă fiind reacția focală.

Levuridele, ca și tricofitidele, sînt leziuni clinice sterile, la nivelul lor neputîndu-se pune în evidență Candida albicans. Aceste manifestări alergice candidozice se produc printr-o sensibilizare a organismului la alergenii din Candida albicans dintr-un focar primitiv candidozic. Diagnosticul lor se sprijină pe prezența focarului de infecție candidozică, pe IDR pozitivă la candidină și mai ales pe reacția focală pe care aceasta o declanșează în leziunile de apariție spontană.

Diagnosticul este confirmat cînd leziunile dispar după asanarea focarului candidozic. Levuridele îmbracă, în general, două aspecte clinice: levuride parakeratozice și levuride eczematiforme.

Levuridele parakeratozice sînt alcătuite din leziuni eritemato-scuamoase ușor aderente, care se extind prin periferia lor, cu o margine ce formează un discret burelet și cu un centru ce se palidează, și care iau uneori un aspect psoriaziform.

Levuridele eczematiforme se aseamănă cu leziunile de eczemă și sînt cele mai severe. Între aceste două tipuri de leziuni există forme intermediare. În funcție de gradul de sensibilizare a organismului, levuridele pot interesa porțiuni mai mult sau mai puțin întinse ale tegumentului. Dispoziția erupției este aproape totdeauna simetrică. Manifestări de acest fel pot apare și la nivelul mucoaselor.

Levuridele pot apărea spontan la un bolnav sensibilizat la un focar de candidomicoză primitivă, după cum pot să apară și în urma unor injecții cu levurină făcute în scop diagnostic sau terapeutic.

Injecțiile cu levurină pot determina, așa cum am arătat, exacerbarea reacțiilor secundare preexistente precum și a focarului primitiv.

Scanned with OKEN Scanner

Tratamentul constă în asanarea focarului existent, hiposensibilizări specifice în caz că levuridele persistă un timp mai îndelungat după vindecarea acestuia, terapie topică simptomatică cu dermatocorticoizi și administrare de antihistaminice antipruriginoase.

3.5.3. TRATAMENTUL CANDIDOMICOZELOR

În imensa majoritate a cazurilor, candidozele cutaneo-mucoase sînt forme benigne și nu necesită decît tratament local. De altfel, cele mai multe dintre antibiotice întrebuințate în terapia acestor afecțiuni micotice nu se absorb prin tractul gastro-intestinal decît într-o foarte mică măsură, iar administrarea lor orală este practic ineficace în rezolvarea candidomicozelor pielii, ale mucoaselor externe și ale unghiilor. Terapia topică este singura care poate să acționeze asupra acestor forme localizate. În cadrul acestor tratamente, vom aminti mai întîi coloranții, apoi Nistatina, Fungison-ul, Pimaricina etc.

Coloranții sînt de mult timp cunoscuți și utilizați în tratamentul candidozelor. Violetul de gențiana 1% reprezintă tratamentul clasic al mărgăritărelului și este aplicat sub forma badijonărilor mucoasei bucale de mai multe ori pe zi, cu o soluție hidroalcoolică glicerinată (violet de gențiana 1 g, alcool 60° — 10 ml, glicerină 20 ml, apă distilată 70 ml). Se va alcaliniza în același timp regiunea respectivă prin atingerea cu glicerină boraxată 5% sau, în funcție de localizarea leziunilor, prin gargarisme sau spălături cu o soluție de bicarbonat de Na 5%. Violetul de metil și verdele de metil sînt de obicei mai active pe mucoasele ano-genitale și la pliuri, putîndu-se utiliza soluția lui Millian (cristal violet și verde de metil 0,50%, alcool 60° — 100 ml) sau o soluție în alcool 30% pentru formele mai iritabile.

Noi utilizăm pentru tegument preparatul Streptomicozan în formula căruia intră: acid boric 7,5 g, rezorcină 7,5 g, fuxină bazică 2,25 g, fenol 2,25 g, acetonă 37,50 g, apă distilată 650 g.

Stamicin (Nistatin, Micostatin) este unul dintre antibioticele poliene compus din 4 legături conjugate (tetraenă) extras din Streptomyces noursei, descoperit în 1949 și care s-a dovedit un medicament activ, specific contra Candidei albicans. Se prezintă sub forma unei pudre foarte puțin solubilă în apă, solubilă în propilenglicol, inactivată de către mediile acide, fapt pentru care trebuie evitate săpunurile acide pe suprafața pe care se aplică topice cu Stamicin. Trebuie relevat că în soluție sau suspensie, antifungicul își pierde acțiunea fungistatică și fungicidă într-un timp relativ scurt, fapt pentru care, pentru uz clinic se vor folosi preparate extemporanee.

Importanța anticandidozică a Stamicinei este numai locală, topică, deoarece chiar la administrarea unor doze mari de Stamicin pe cale orală absorbția prin bariera gastro-intestinală nu este suficientă pentru a avea o valoare terapeutică.

Absorbit *per os*, antibioticul acționează prin contact cu un focar intestinal, dar pătrunde mai puțin sau deloc în circulația sanguină și nu ajunge la piele, pentru care motiv aplicația topică rămîne singura metodă de a practica o terapie satisfăcătoare cu Stamicin.

Stamicina este folosită ca atare și cu efecte bune în tratamentul topic al candidozelor superficiale ale tegumentului și mucoaselor ca și în otomicozele cu Candida. Administrată împreună cu antibioticele antibacteriene, Stamicina împiedică dezvoltarea candidozelor gastro-intestinale. Toleranța sa este bună.

Scanned with OKEN Scanner

Uneori, după administrarea orală pot apărea reacţii minore: greaţă, vomă, diaree. Stamicina se prezintă sub formă de drajeuri de 500.000 u.i.; pulbere suspendabilă; comprimate vaginale de 200.000 u.i.; ovule de 150.000 u.i. În candidomicoza bucală, Stamicina se dă la sugari şi copiii mici de la 1/2 comprimat la 1—2 comprimate/zi; la copiii mai mari 2—6 comprimate pe zi; la adulţi 10—20 comprimate/zi, în funcţie de importanţa leziunilor. Drajeurile vor fi supte pentru a se asigura eficienţa topică a antibioticului.

În candidomicozele mucoaselor, foarte bine venită este aplicarea Stamicinei sub formă de suspensie, după formula: Stamicin 10—15 compr. glicerină sau propilenglicol 100 g.

În vulvo-vaginitele candidozice se aplică ovule sau comprimate cu stamicin, tipizate sau formulate după prescripţie medicală: Stamicin 500.000 u.i. (1 compr.), masă gelatinoasă q.s. pentru un ovul.

Intravaginal se introduce seara şi dimineaţa cîte un ovul timp de 15 zile. Pentru fetiţe se prepară creionaşe adecvate cu Stamicină.

În intertrigo-urile inghino-crurale, interfesiere, submamare, rezultate foarte bune se obţin cu o mixtură cu Stamicin, după formula: Stamicin 20 compr. pulvis, talc, oxid de zinc *āā* 15 g, glicerină 10 g, apă distilată ad. 100 g.

În caz de persistenţă a leziunilor în manifestări mai puţin exsudative, în onixis şi perionixis, se aplică pomezi cu Stamicin după formula: Stamicin 10 compr. pulvis (eventual hidrocortizon acetat 4—5 fiole × 1 ml) şi lanolină, vaselină *āā* 10 g.

Dacă preparatul pe bază de Stamicin obişnuit foarte eficace în candidomicozele superficiale, nu este satisfăcător, în unele din manifestări se apelează la alte medicaţii.

Clotrimazol (Canesten Bayer) — antimicotic, anticandidozic şi antidermatofitic, ce se prezintă sub formă de cremă 1%; loţiune 1% în polietilenglicol şi în tablete vaginale de 100 mg. Crema şi loţiunea se aplică de 2 ori pe zi, timp de 4—6 săptămîni, iar tabletele vaginale se introduc seara, în cure de 6—12 zile.

Miconazole (Daktarin, Econazole) este un antimicotic cu spectru larg, cu efect anticandidozic şi antidermatofitic şi care acţionează eficient şi asupra unor bacterii gram-pozitive etc. Se prezintă sub formă de cremă 2% şi de soluţie 1—2%. Se dă în candidomicozele cutaneo-mucoase (intertrigo, perleş, balanită, vulvo-vaginită) în medie timp de 3—4 săptămîni iar în onicocandidoze — o perioadă mai lungă.

În afara acestor două topice cu derivaţi ai Imidazolului cu spectru larg, activi şi asupra Candidei, mai citäm unii produşi mai noi din acelaşi grup şi anume: Nitratul de Miconazole, care se utilizează şi ca topic, sub formă de gel, ovule dar şi în fiole, soluţie pentru administrare i.v. cu acţiune în micozele sistemice, apoi Nitratul de Econazole, Nitratul de Isoconasole, Nitratul de Oxiconasole, Tioconazolul etc.

Pimaricina (Pimafucin, Natamicin), antibiotic tetraenic, extras din Streptomyces natalensis, apropiat de Stamicin, este fungistatic şi fungicid, faţă de Candida albicans şi acţionează, de asemenea, şi faţă de Trichomonas, de unele mucegaiuri, mai puţin faţă de dermatofiţi, avînd ca atare avantajul de a fi polivalent, dar eficienţa sa anticandidozică pare a fi mai mică ca a Stamicinei şi a Fungizon-ului. Se prezintă sub formă de drajeuri cu 100 mg substanţă activă.

Scanned with OKEN Scanner

La adulți se administrează 3 drajeuri timp de 10 zile, iar la copii 1/2 drajeu de 2—3 ori pe zi. Pentru aplicații topice cutanate există cremă 2% sau suspensie 2,5% pentru cavitatea bucală. Se mai găsește sub formă de pudră, ca tratament adjuvant în unele intertrigo-uri, ovule vaginale de 25 mg substanță activă, care se introduc seara intravaginal, cîte unul, timp de 20 de zile. De asemenea, colir 1% pentru aplicații oftalmice, soluție pentru aerosoli.

Amfotericina B, antibiotic heptaenic extras din Streptomyces nodosus, este fungistatic și fungicid specific față de Candida. Se prezintă sub forma unei pudre galbene, insolubile în apă și alcool, slab solubilă în propilenglicol, solubilă în dimetilsulfoxid. Ca și Nistatina, acest antibiotic nu trece în cantitate suficientă prin bariera digestivă. Pe cale intravenoasă, Amfotericina B este un preparat cu un grad de eficiență în granulomul candidozic și în candidomicozele grave sistemice profunde.

Amfotericina B (Fungisone) se prezintă și sub formă de preparate de uz extern precum produsele Squibb în pomadă (1 g pomadă conține 30 mg Amfotericină B), suspensie (1 ml suspensie conține 100 mg Amfotericină B). Suspensia poate fi folosită pentru badijonarea mucoaselor de 3—4 ori pe zi, fiind și buvabilă, la adulți administrîndu-se 3—4 linguriță de cafea în 24 de ore, de preferință în afara meselor, timp de 15—21 de zile, iar la sugar 1/2 — 1 linguriță de cafea la 5 kg greutate/24 de ore. Calea orală ca și cea intramusculară este însă puțin recomandabilă la om, pentru tratamentul candidomicozelor sistemice, în asemenea situații fiind de preferat calea intravenoasă. Pentru manifestări vulvo-vaginale există comprimate ginecologice, fiecare comprimat conținînd 30 mg Amfotericină B. Se introduc intravaginal 2 comprimate seara la culcare, timp de 15 zile, tratamentul neîntrerupîndu-se în timpul ciclului menstrual. O metodă promițătoare în granulomul candidozic este cea care folosește dermojetul sau un dispozitiv cu piston cu presiune, care permite obținerea unor concentrații intralezionale ridicate, ce sînt necesare în tratamentul granulomului candidozic, evitîndu-se complicațiile terapiei generale.

Amfotericina B, pe cale intravenoasă, poate să atingă diferitele focare superficiale sau profunde. Toxicitatea sa ridicată în acest mod de administrare îi limitează însă utilizarea la formele grave precum granulomul candidozic, candidomicozele viscerale și impune, de asemenea, o supraveghere atentă în timpul tratamentului. Medicamentul se prezintă sub forma unei pulberi de culoare galbenă, amestecată cu deoxicolat de sodiu și un tampon de fosfat de sodiu. Amestecat cu o soluție de glucoză 5% în apă, preparatul poate fi injectat i.v.

Pentru a minimaliza toxicitatea medicamentului, acesta se administrează în perfuzii lente, cu picătura, într-o perioadă de minimum 6—8 ore. Spre a obține și a păstra o concentrație optimă în sînge, capabilă să asigure inhibarea Candidei, medicamentul trebuie să fie administrat în fiecare zi sau la 2 zile în doze progresiv crescînde. Durata tratamentului depinde de gravitatea bolii, putîndu-se obține ameliorări importante după 40—60 de perfuzii, într-un interval de 8—10 săptămîni. Soluția injectabilă se prepară prin dizolvarea Amfotericinei B în momentul utilizării (10 mg pudră = 5 ml Amfotericină B) în 10 ml ser glucozat 5%, completîndu-se apoi pînă la 500 ml ser glucozat și obținîndu-se astfel o soluție 1/10 000 (0,1 mg/ml) la un pH = 4,2, clară, lim-

Scanned with OKEN Scanner

pede. Nu se va utiliza ser fiziologic sau apă distilată, deoarece substanța precipită în aceste soluții.

Majoritatea pacienților prezintă reacții adverse toxice neplăcute, pentru care fapt se recomandă o mare grijă în administrarea i.v. a acestui medicament. Ca efecte secundare se întîlnesc: febră, frisoane, anorexie, greață, vărsături, cefalee, convulsii, dureri abdominale, diaree, leșin și colaps, flebită, excepțional melenă. Cele mai severe sînt efectele secundare de la nivelul rinichiului, ce fac uneori necesară reducerea și chiar întreruperea tratamentului. Uneori se poate produce și o degenerescență acută a ficatului. Pentru prevenirea sau atenuarea efectelor secundare se vor administra înainte sau împreună cu Amfotericina B un corticoid (hemisuccinat de hidrocortizon în perfuzii), antihistaminice, Clorpromazină, Aspirină.

5-Fluorocitozina (Fluocytosina, Ancotyl-Roche) reprezintă una dintre cele mai interesante achiziții terapeutice în candidomicoze. Acest produs mai nou are avantajul de a fi (în funcție de concentrație), fungistatic sau fungicid față de Candida albicans. Difuzează repede după administrarea orală în circulația sanguină, păstrînd un nivel eficace timp de 6 ore și este, în general, bine tolerat. În caz de insuficiență renală, dozele pot fi diminuate. Fluocitozina se prezintă sub formă de comprimate de 500 mg și se administrează în 4 prize în 24 de ore. Dozele administrate vor fi de 100—150 mg/kg corp/zi, fracționarea dozelor fiind necesară pentru a se menține titrul de concentrație activă în sînge. La adulți se pot administra 10—15 g/zi (20—30 tablete), ținîndu-se seama ca dozele de început să fie mai mari pentru a preîntîmpina instalarea unei rezistențe.

Durata administrării este de 10—12 săptămîni. Unele tulpini de Candida albicans sînt de la început sau devin rezistente la acest medicament în urma tratamentului.

Pentru a nu crește numărul acestor rezistențe, folosirea Fluocitozinei este limitată actualmente numai în spitale și rezervată numai formelor grave de candidomicoze.

În candidomicozele viscerale și în septicemiile candidozice, produsul poate fi injectat și în perfuzii i.v., sub strictă supraveghere.

În ce privește modul de acțiune a Fluocitozinei, amintim că aceasta acționează numai asupra fungilor capabili de a absorbi molecula de Fluocitozină, de a o dezamina și de a o transforma în 5-Fluorouracil. Se ajunge astfel la un acid fluoro-ribonucleic care își exercită efectul asupra unei enzime a Candidei. Fluocitozina se poate aplica topic în pomezi în concentrație de 10%. Toleranța este în general bună, permițînd tratamentul de lungă durată. Ca efecte secundare pot apare erupții cutanate, tulburări digestive, modificări hematologice sau ale probelor hepatice.

Ketoconazol-ul (Nizoral) derivat de Imidazol cu spectru antifungic foarte larg despre care am vorbit detailat în capitolul „Actualități terapeutice", ca și la terapia dermatofițiilor, este activ și în candidomicoze, domeniu în care deschide perspective din cele mai interesante, insuficient explorate încă.

Se prezintă sub formă de comprimate de 200 mg și de suspensie de 20 mg/ml. Se administrează pe cale orală și este bine absorbit în tractul digestiv.

Poate fi utilizat în eritrodermiile candidozice severe ale nou-născutului în doze de 10—20 mg kg corp/24 de ore, în candidomicozele cronice mucocutanate și în granulomul candidozic în doză de 5—10 mg/kg corp/24 de

Scanned with OKEN Scanner

ore, cu eficiență mai bună decît Amfotericina B și Ancotyl-Roche, de asemenea în septicemiile cu Candida. Foarte rar poate da grave accidente hepatice.

Profilaxia. Trebuie să se evite, mai întîi, contaminarea interumană prin lenjerie, pantofi, foarfeci de unghii etc. Pentru candidomicozele genitale o regulă de prim rang o reprezintă tratamentul simultan al cuplurilor, chiar în absența oricărui semn clinic la partener. Factorii locali care favorizează apariția și dezvoltarea candidozelor vor fi evitați: pomezile și soluțiile cu corticoizi, detergenții, săpunurile acide, umiditatea.

Administrarea antibioticelor antimicrobiene pe cale orală reprezintă una din cauzele frecvenței actuale a candidomicozelor, pentru care fapt nu trebuie uitată administrarea concomitentă în aceste situații a Stamicinei, a vitaminelor din grupul B și a fermenților digestivi. Contraceptivele orale ca și graviditatea par să aibă un rol în trecerea în stare de parazit a Candidei saprofite, pentru care fapt este recomandabilă alcalinizarea mediului vaginal. Se cunoaște, de asemenea, relativa frecvență a candidozelor la diabetici. De aceea, trebuie depistați și tratați eventualii pacienți cu diabet.

În ce privește sensibilizările la Candida albicans, așa zisele levuride, cel mai bun tratament îl reprezintă asanarea focarului primitiv, dacă este descoperit și, de asemenea, desensibilizările cu levurină.

3.6. MICOZELE CUTANATE PROFUNDE

Din această categorie de manifestări vom descrie mai întîi actinomicoza, micetomul și sporotricoza, care se întîlnesc foarte rar și la noi în țară, iar într-un alt subcapitol vor fi prezentate și micozele profunde din zonele tropicale și subtropicale.

3.6.1. ACTINOMICOZA

Este o afecțiune cronică răspîndită în întreaga lume, mai des întîlnită între 15—30 de ani, caracterizată clinic prin nodozități granulomatoase hipodermice, care se ramolesc și supurează prin fistule multiple, din care se scurge un puroi, în care se pot întîlni grăunți caracteristici galbeni sau albicioși. Afecțiunea este frecventă și la bovidee.

Etiologie. Agenții etiologici ai bolii sînt actinomicetele, bacterii cu o morfologie particulară, filamentoasă.

În ciuda etiologiei bacteriene, în mod tradițional, boala este descrisă la capitolul de micologie.

Majoritatea actinomicetelor ce pot avea și un rol patogen se găsesc în natură, ca floră saprofită a solului, îndeosebi pe grăunții de cereale, pe paie, altele saprofitează cavitatea bucală (tartrul și cariile dentare, criptele amigdaliene etc.).

În foarte multe privințe antinomicoza și micetomul sînt asemănătoare. Micetomul survine însă în urma unei inoculări exogene, cauzat fiind de fungi sau de actinomicete saprofite din sol, în timp ce în actinomicoză infecția este endogenă și datorată actinomicetelor anaerobe, comensale ale cavității bucale. În majoritatea cazurilor sediul de elecție al micetomului este la nivelul piciorului, iar al actinomicozei la nivelul regiunii cervico-faciale. Traumatismele (o extracție dentară sau oarecare soluție de continuitate), carii și

Scanned with OKEN Scanner

abcese dentare, constituie poarta de intrare a agentului etiologic al infecției, care, în condițiile unui teren hiporeactiv, trece din faza de saprofit la viața parazitară, invadează țesuturile și determină leziunile caracteristice bolii.

Cel mai frecvent agent etiologic este Actinomices Israeli, care nu a fost izolat niciodată din mediul exterior.

Boala are o incidență mai mare în zonele rurale, la muncitorii agricoli, sugerîndu-se că s-ar datora igienei lor mai defectuoase a gurii și dinților, față de alte categorii sociale.

Mai rar este incriminat Actinomices bovis, care se izolează de obicei de la vite, rareori de la om, care seamănă cu Actinomices israeli, cu care, după unii autori, este identic.

Alți actinomiceți saprofiți ai cavității bucale determină foarte rareori boala la om (A. naeslundii, A. viscosus, Arachinia propionica.)

Merită să remarcăm că leziunile de actinomicoză conțin aproape întotdeauna și alte bacterii pe lîngă Actinomicete și se poate ca unele dintre aceste asociații, să aibă un rol sinergic în dezvoltarea bolii. Sînt denumite Bacterium actinomycetum acomitans.

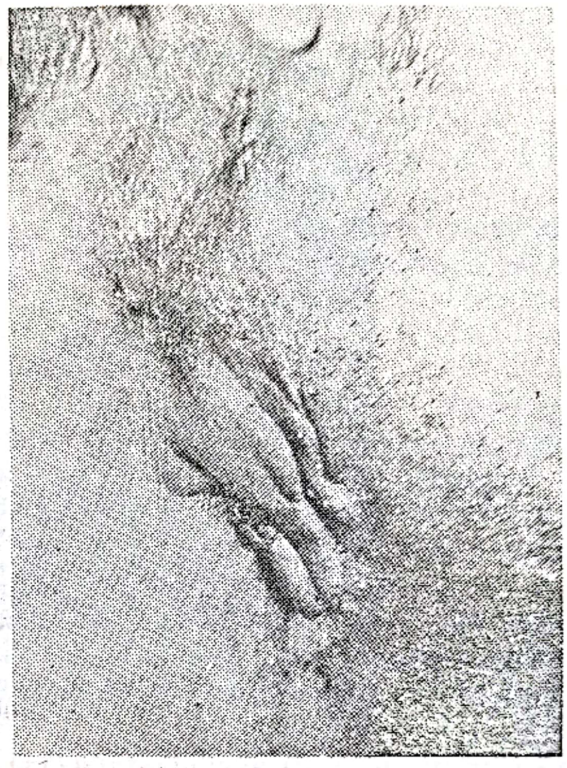


Fig. 3.36. — Actinomicoză cervico-facială

Aspecte clinice. Boala poate afecta toate organele și țesuturile. În funcție de sediul primoinfecției se descriu patru mari tipuri de actinomicoză și anume: actinomicoza cervico-facială, cea mai frecvent întîlnită (56,7% din cazuri); actinomicoza cutanată primară, foarte rară; actinomicoza toraco-pulmonară și cea abdominală.

Ultimele două forme clinice, deși mai frecvente, nu apar de obicei în practica dermatologică.

Actinomicoza cervico-facială (flegmonul lemnos al lui Réclus).

Leziunile caracteristice sînt nodozitățile de mărimea unei nuci, cu sediul în hipoderm, ușor reliefate, de consistență dură lemnoasă, localizate în regiunea cervico-facială, cu tendință să conflueze, producînd o suprafață neregulată, boselată.

Cu timpul încep să se înmoaie, pielea devine violacee, apoi se ulcerează și formează fistule multiple, din care se scurge un puroi ce conține grăunți caracteristici gălbui-albicioși (fig. 3.36).

Leziunea primară își are sediul la nivelul mandibulei sau al maxilarului superior, pornind de la o carie sau de la un abces periodontal, traumatism facial etc. În afara pielii, sînt lezați mușchii regiunii, sînt interesate precoce oasele, cu un proces de periostită inițială, urmată de osteomielită, cu spații chistice în interiorul osului.

Leziunile maxilarului se pot extinde la orbită, oasele craniului, creier. Poate apărea un trismus. Starea generală nu este decît rareori atinsă.

Scanned with OKEN Scanner

abcese dentare, constituie poarta de intrare a agentului etiologic al infecției, care, în condițiile unui teren hiporeactiv, trece din faza de saprofit la viața parazitară, invadează țesuturile și determină leziunile caracteristice bolii.

Cel mai frecvent agent etiologic este Actinomices Israeli, care nu a fost izolat niciodată din mediul exterior.

Boala are o incidență mai mare în zonele rurale, la muncitorii agricoli, sugerîndu-se că s-ar datora igienei lor mai defectuoase a gurii și dinților, față de alte categorii sociale.

Mai rar este incriminat Actinomices bovis, care se izolează de obicei de la vite, rareori de la om, care seamănă cu Actinomices israeli, cu care, după unii autori, este identic.

Alți actinomiceți saprofiți ai cavității bucale determină foarte rareori boala la om (A. naeslundii, A. viscosus, Arachinia propionica.)

Merită să remarcăm că leziunile de actinomicoză conțin aproape întotdeauna și alte bacterii pe lîngă Actinomicete și se poate ca unele dintre aceste asociații, să aibă un rol sinergic în dezvoltarea bolii. Sînt denumite Bacterium actinomycetum acomitans.

Fig. 3.36. — Actinomicoză cervico-facială

Aspecte clinice. Boala poate afecta toate organele și țesuturile. În funcție de sediul primoinfecției se descriu patru mari tipuri de actinomicoză și anume: actinomicoza cervico-facială, cea mai frecvent întîlnită (56,7% din cazuri); actinomicoza cutanată primară, foarte rară; actinomicoza toraco-pulmonară și cea abdominală.

Ultimele două forme clinice, deși mai frecvente, nu apar de obicei în practica dermatologică.

Actinomicoza cervico-facială (flegmonul lemnos al lui Réclus).

Leziunile caracteristice sînt nodozitățile de mărimea unei nuci, cu sediul în hipoderm, ușor reliefate, de consistență dură lemnoasă, localizate în regiunea cervico-facială, cu tendință să conflueze, producînd o suprafață neregulată, boselată.

Cu timpul încep să se înmoaie, pielea devine violacee, apoi se ulcerează și formează fistule multiple, din care se scurge un puroi ce conține grăunți caracteristici gălbui-albicioși (fig. 3.36).

Leziunea primară își are sediul la nivelul mandibulei sau al maxilarului superior, pornind de la o carie sau de la un abces periodontal, traumatism facial etc. În afara pielii, sînt lezați mușchii regiunii, sînt interesate precoce oasele, cu un proces de periostită inițială, urmată de osteomielită, cu spații chistice în interiorul osului.

Leziunile maxilarului se pot extinde la orbită, oasele craniului, creier. Poate apărea un trismus. Starea generală nu este decît rareori atinsă.

Scanned with OKEN Scanner

Diagnosticul diferențial se face cu gomele tuberculoase sau sifilitice, cu limfosarcomul, cu metastaze ganglionare de la un neoplasm de vecinătate. Prezența macroscopică a grăunților caracteristici constituie un puternic diagnostic prezumtiv, examenul histopatologic și culturile pe mediul anaerob Tarozzi (bulion parafinat cu fragmente de ou la fund) precizează diagnosticul etiologic.

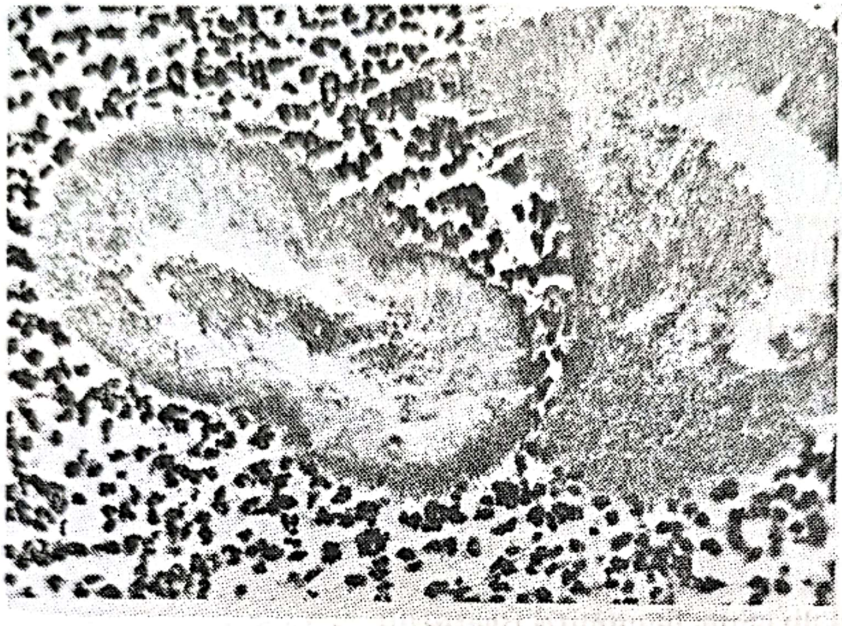


Fig. 3.37. — Grăunte micelian înconjurat de piocite (400 ×).

Actinomicoza cutanată primară apare pe tegumentele expuse infecției și agresiunii actinomicetelor și este o localizare puțin obișnuită. Se constituie noduli și nodozități subcutanate care se extind lent, se ramolesc și formează traiecte fistuloase. Pot fi afectați și ganglionii limfatici regionali.

Fără tratament, prognosticul oricărei varietăți de actinomicoză este, în general, grav. Forma cervico-facială și cea cutanată rămîn localizate timp îndelungat, pot fi diagnosticate și tratate devreme și ca atare influențate favorabil prin terapie.

Actinomicoza toracică este rezultatul aspirației actinomicetelor din cavitatea bucală și infectării plămînilor la pacienții hiporeactivi care suferă de obicei de altă infecție cronică sau debilitantă (abces pulmonar, bronșiectazie, tuberculoză pulmonară, cancer pulmonar etc.).

În stadii mai avansate, actinomicoza pulmonară tinde să prindă peretele toracelui și să afecteze prin traiecte fistuloase organul cutanat.

Actinomicoza abdominală. Actinomicetele pot ajunge din gură în tractul gastro-intestinal, putînd interesa apendicele, cecul, ficatul și căile biliare, cu posibilitatea prinderii în final și a peretelui abdominal și a pielii.

Diseminarea pe cale hematogenă este foarte rară, putînd duce la o actinomicoză renală, a sistemului nervos central cu prognostic foarte grav.

Diagnosticul de laborator. Trebuie încercată mai întîi detectarea macroscopică a grăunților galben-albicioși de 1—2 mm în diametru. Zdrobiți și examinați la microscop după efectuarea colorației Gram (fig. 3.37), cu obiectivul de

Scanned with OKEN Scanner

Diagnosticul diferențial se face cu gomele tuberculoase sau sifilitice, cu limfosarcomul, cu metastaze ganglionare de la un neoplasm de vecinătate. Prezența macroscopică a grăunților caracteristici constituie un puternic diagnostic prezumtiv, examenul histopatologic și culturile pe mediul anaerob Tarozzi (bulion parafinat cu fragmente de ou la fund) precizează diagnosticul etiologic.

Fig. 3.37. — Grăunte micelian înconjurat de piocite (400 ×).

Actinomicoza cutanată primară apare pe tegumentele expuse infecției și agresiunii actinomicetelor și este o localizare puțin obișnuită. Se constituie noduli și nodozități subcutanate care se extind lent, se ramolesc și formează traiecte fistuloase. Pot fi afectați și ganglionii limfatici regionali.

Fără tratament, prognosticul oricărei varietăți de actinomicoză este, în general, grav. Forma cervico-facială și cea cutanată rămîn localizate timp îndelungat, pot fi diagnosticate și tratate devreme și ca atare influențate favorabil prîn terapie.

Actinomicoza toracică este rezultatul aspirației actinomicetelor din cavitatea bucală și infectării plămînilor la pacienții hiporeactivi care suferă de obicei de altă infecție cronică sau debilitantă (abces pulmonar, bronșiectazie, tuberculoză pulmonară, cancer pulmonar etc.).

În stadii mai avansate, actinomicoza pulmonară tinde să prindă peretele toracelui și să afecteze prin traiecte fistuloase organul cutanat.

Actinomicoza abdominală. Actinomicetele pot ajunge din gură în tractul gastro-intestinal, putînd interesa apendicele, cecul, ficatul și căile biliare, cu posibilitatea prinderii în final și a peretelui abdominal și a pielii.

Diseminarea pe cale hematogenă este foarte rară, putînd duce la o actinomicoză renală, a sistemului nervos central cu prognostic foarte grav.

Diagnosticul de laborator. Trebuie încercată mai întîi detectarea macroscopică a grăunților galben-albicioși de 1—2 mm în diametru. Zdrobiți și examinați la microscop după efectuarea colorației Gram (fig. 3.37), cu obiectivul de

Scanned with OKEN Scanner

imersie, se constată că ei sînt formaţi în centru dintr-un miceliu fin Gram pozitiv, care se întretaie în toate direcţiile, filamentele fiind adesea segmentate în elemente bacilare. La periferie se observă un număr de filamente umflate, dispuse radiar, care alcătuiesc un fel de coroană de elemente în măciucă, eozinofile şi Gram. — Numele de actinomicoză vine tocmai de la acest aspect radiar = ciupercă în formă de raze.

În ţesuturi, agentul patogen formează colonii granulare, ce realizează coroana radiară amintită, iar în jurul acestora se constată un proces inflamator cronic granulamatos, bogat în ţesut fibro-conjunctiv, printre fasciculele căruia se observă un polimorfism celular reprezentat de plasmocite, limfocite, rare macrofage etc., iar în alte zone predominenţa polimorfonuclearelor neutrofile, adesea alterate în fistulele supurative.

Culturile de Actinomices israeli apar după 5—6 zile, pe medii anaerobe, îmbogăţite la 37°C sub formă de colonii nodulare albe, cu margini relativ neregulate. Anaerob complet sau parţial, A. israeli se cultivă cu dificultate.

Epidemiologie. Actinomicoza nu se transmite de la un om la altul şi nici de la animal la om. Se întîlneşte predominent la adulţi tineri, bărbaţii fiind de două ori mai frecvent atinşi decît femeile. Prezenţa cariilor dentare, a tartrului dentar, a unei gingivite, a criptelor amigdaliene, favorizează multiplicarea actinomicetelor anaerobe prin diminuarea oxigenului consumat de flora aerobă în exces la acest nivel. Infecţiile microbiene locale creează un „locus minoris resistentiae" ca şi traumatismele diverse, accidentale sau chirurgicale, ce facilitează în egală măsură apariţia unei actinomicoze.

Diagnosticul actinomicozei cervico-faciale este uşor de pus, ţinînd seama de tumefacţia şi induraţia lemnoasă, de fistulele prin care se scurg grăunţi galbeni sau albicioşi, diagnosticul în alte localizări ale acestei boli este mult mai dificil însă.

Diagnosticul diferenţial al formei cervico-faciale se face cu un abces cu piogeni, însoţit de adenopatii şi cu caracter acut; cu o fistulă dentară care se deschide la fundul unei pîlnii cutanate ce este aderentă de maxilar; cu o tuberculoză ganglionară care se deschide la nivelul tegumentului şi care este actualmente rară şi se întîlneşte la copii; foarte rar cu un sifilis terţiar, cu Kerion Celsi, cu un spinaliom abcedat.

Evoluţie şi prognostic. Incubaţia bolii durează cîteva săptămîni. Netratată, evoluţia actinomicozei este cronică, de lungă durată, întretăiată de episoade acute şi subacute. Poate persista şi se poate întinde din aproape în aproape, deschizîndu-se apoi prin noi fistule.

Atingerea dermo-hipodermică nu duce niciodată la exitus. După diferite statistici, forma cervico-facială cu interesare osoasă poate avea o evoluţie fatală în 10—33% din cazuri; formele toracice în 13% (din cazuri) şi în 61—71% din cazuri formele abdominale. În atingerile SNC letalitatea este de 100% (Löderich).

Tratament. Actinomicoza este o boală cronică ce determină o puternică racţie fibroconjunctivă, ce împiedică penetraţia locală a medicamentelor în concentraţii eficiente, fapt ce impune o terapie cu doze ridicate de antibiotice şi pe lungi perioade.

Actinomices israeli este sensibil la antibioticele ce sînt active în tratamentul infecţiilor bacteriene cu germeni gram negativi. Este foarte bine venită efectuarea antibiogramei şi aplicarea tratamentului în funcţie de datele ce ni le furnizează aceasta.

Scanned with OKEN Scanner

În actinomioză și-au dovedit eficiența: sulfamidele, Cloramfenicolul, Streptomicina, Oxitetraciclina, Tetraciclina, Eritromicina, Lincomicina. Penicilinele retard reprezintă tratamentul de elecție. În cazurile foarte severe se preconizează pînă la 10—12 și chiar 100 milioane u.i. zilnic administrate; i.v., timp de 30—40 de zile, urmate de debridare chirurgicală largă a țesuturilor interesate și apoi continuarea curei cu penicilină 2—5 milioane u.i. zilnic, timp de 3—4 luni, chiar 1—1 1/2 ani cu Penicilină retard sau 5 milioane u.i. Penicilină V zilnic per os. În caz de alergie la penicilină se recurge la Eritromicină 2 g/zi, Tetraciclină, Lincomicină sau acid fusidic tot cîte 2 g/zi.

În cazurile de gravitate medie se recomandă Penicilină i.m. 1—6 milioane u.i. zilnic, timp de 5—6 luni. În formele mai ușoare se poate administra Tetraciclină 2 g/zi timp de cîteva luni. Corticoterapia în doze de 30—40 mg/zi timp de 4—5 săptămîni, este binevenită pentru reducerea procesului inflamator și a prevenirii reacției fibroscleroase.

În unele cazuri, în particular, în formele cervico-faciale, o radioterapie antiinflamatoare este utilă, asociată desigur antibioterapiei.

3.6.2. MICETOMUL

Este o infecție cronică cu localizare de elecție la nivelul piciorului (picior de Madura) și al gambei inferioare, ce se manifestă prin noduli și orificii fistuloase ca și prin edem ce însoțește aproape de regulă leziunile inflamatorii, sindrom ce interesează atît părțile moi cît și țesutul osos subiacent.

Afecțiunea este produsă de fungi sau de bacterii (actinomicete) care au particularitatea de a forma în țesuturi grăunți caracteristici de culoare și dimensiuni variabile, alcătuiți dintr-un ghemotoc micelian și care se elimină prin puroi la suprafața pielii.

Micetomul există sub formă endemică în unele zone tropicale, subtropicale din Africa Centrală și Occidentală (Sudan, Senegal etc.) din America (Mexic), din Asia din Sud-Est (India). Astfel la Khartum survin în fiecare an 200—500 noi cazuri.

În România, se semnalau, pînă în 1968, 25 de cazuri. S-au semnalat asemenea cazuri și în Bulgaria.

Boala are o incidență mai ridicată între 20—50 de ani, fiind mai frecventă la muncitorii rurali, bărbați care lucrează cu picioarele goale și au o igienă defectuoasă.

Aspecte clinice. Piciorul reprezintă principala localizare a micetomului. Aspectele clinice observate în cadrul acestei localizări cunoscute și sub numele de picior de Madura sînt variate: *forma polifistulizată*, cea mai frecventă, *forma tuberculoidă* (nodulară), *forma scleroasă difuză* cu evoluție de lungă durată, cea *globuloasă*, clasică, rar întîlnită. Formele difuze sînt cele mai frecvente, cele încapsulate mult mai rare.

Indiferent dacă este vorba de agenți fungici sau de actinomicete anaerobe care trăiesc ca saprofite pe sol sau vegetale, simptomele clinice sînt aceleași.

Devreme ce traumatismele deschid drumul infecției, majoritatea leziunilor își au sediul la picior și pe gambă, dar micetomul se poate localiza, desigur mai rar, oriunde pe tegument (coapsă, abdomen, craniu). La locul unde s-a produs infecția, apare mai întîi un nodul dur, apoi alți noduli și nodozități, care dau regiunii un aspect neregulat, boselat, leziuni care ulterior se

Scanned with OKEN Scanner

ramolesc, se ulcerează şi prin fistulele formate se elimină un puroi galben uleios, transparent, în care se pot găsi grăunţi negri, albi sau roşietici (produşi constant de o specie africană de Streptomyces). Micetoamele se dezvoltă lent, nu sînt contagioase. Prezintă o malignitate locală prin posibilitatea propagării din aproape în aproape în ţesuturile vecine şi subiacente, putînd fi

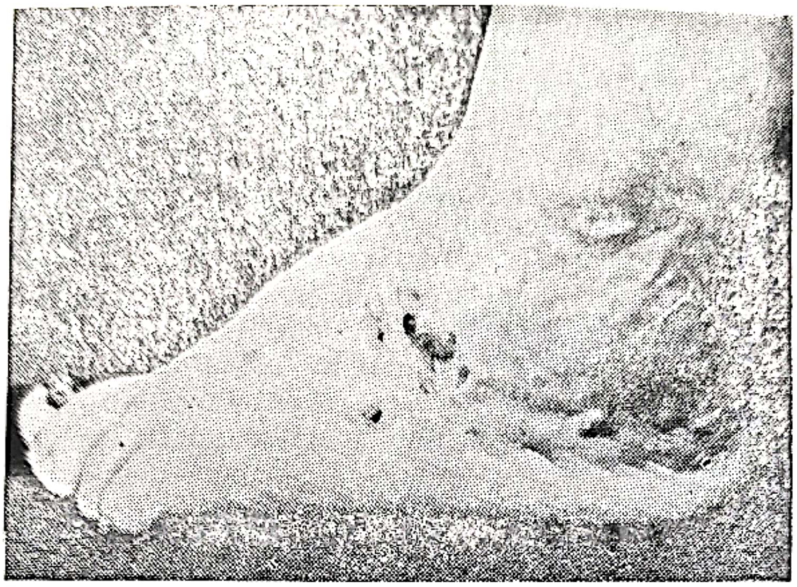


Fig. 3.38. — Picior de Madura (micetom).

interesate tendoanele şi articulaţiile, muşchii, oasele, care sînt distruse progresiv (fig. 3.38).

Leziunile osoase sînt frecvente, toate segmentele piciorului putînd fi interesate, cu extindere în amonte la oasele gambei, în treimea lor inferioară. Osteoliza se relevă radiologic prin osteita rarefiantă, urmată de apariţia de geode fără sechestre, imagine evocatoare pentru micetom mai ales în localizările la picior.

Simptomele subiective (durere, impotenţă funcţională) sînt de importanţă redusă în raport cu leziunile. De altfel, caracterul indolor al leziunilor în fazele de început ale bolii constituie factorul determinant al prezentării tardive a bolnavului la medic, după mulţi ani de la debutul afecţiunii.

După o evoluţie de 10 ani se ajunge la un edem enorm cu deformare elefantiazică a gambei, piciorul ia un aspect monstruos cu anchiloza totală a gleznei şi incapacitate funcţională aproape totală a membrului respectiv.

În cursul evoluţiei micetomului pot apare şi complicaţii specifice sau nespecifice.

Metastazele ganglionare sînt singurele complicaţii specifice la distanţă. Localizarea cea mai frecventă a adenopatiei în miceton este cea crurală.

Printre suprainfecţiile microbiene posibile amintim erizipelul; glomerulonefrita acută.

Etiologie. Au fost descrişi mai mulţi agenţi etiologici ai micetoamelor. Flora diferă de la o ţară la alta. Avram a determinat la 11 cazuri de micetom, fungic cu grăunţi albi, respectiv 5 agenţi etiologici: Monosporium apiospermum (5 cazuri); Cephalosporium falciforme şi Glenosporella cîte două cazuri, apoi cîte un caz cu Geotrichum candidum şi cu Aspergillus fumigatus. Mai

Scanned with OKEN Scanner

ramolesc, se ulcerează şi prin fistulele formate se elimină un puroi galben uleios, transparent, în care se pot găsi grăunţi negri, albi sau roşietici (produşi constant de o specie africană de Streptomyces). Micetoamele se dezvoltă lent, nu sînt contagioase. Prezintă o malignitate locală prin posibilitatea propagării din aproape în aproape în ţesuturile vecine şi subiacente, putînd fi

Fig. 3.38. — Picior de Madura (micetom).

interesate tendoanele şi articulaţiile, muşchii, oasele, care sînt distruse progresiv (fig. 3.38).

Leziunile osoase sînt frecvente, toate segmentele piciorului putînd fi interesate, cu extindere în amonte la oasele gambei, în treimea lor inferioară. Osteoliza se relevă radiologic prin osteita rarefiantă, urmată de apariţia de geode fără sechestre, imagine evocatoare pentru micetom mai ales în localizările la picior.

Simptomele subiective (durere, impotenţă funcţională) sînt de importanţă redusă în raport cu leziunile. De altfel, caracterul indolor al leziunilor în fazele de început ale bolii constituie factorul determinant al prezentării tardive a bolnavului la medic, după mulţi ani de la debutul afecţiunii.

După o evoluţie de 10 ani se ajunge la un edem enorm cu deformare elefantiazică a gambei, piciorul ia un aspect monstruos cu anchiloza totală a gleznei şi incapacitate funcţională aproape totală a membrului respectiv.

În cursul evoluţiei micetomului pot apare şi complicaţii specifice sau nespecifice.

Metastazele ganglionare sînt singurele complicaţii specifice la distanţă. Localizarea cea mai frecventă a adenopatiei în miceton este cea crurală.

Printre suprainfecţiile microbiene posibile amintim erizipelul; glomerulonefrita acută.

Etiologie. Au fost descrişi mai mulţi agenţi etiologici ai micetoamelor. Flora diferă de la o ţară la alta. Avram a determinat la 11 cazuri de micetom, fungic cu grăunţi albi, respectiv 5 agenţi etiologici: Monosporium apiospermum (5 cazuri); Cephalosporium falciforme şi Glenosporella cîte două cazuri, apoi cîte un caz cu Geotrichum candidum şi cu Aspergillus fumigatus. Mai

Scanned with OKEN Scanner

pot fi întîlniți Fusarium, Hyalopus etc. În 5 cazuri de micetom fungic cu grăunți negri a întîlnit același agent etiologic: Madurella mycetomi.

În micetoamele actinomicozice cu grăunți albi s-a întîlnit Nocardia asteroides în 5 cazuri și Streptomyces madurae în 2 cazuri. Desigur, dintre actinomicete mai pot fi găsite: Actinomices israeli, A. bovis, Arachnia propionica etc. Un micetom actinomicozic cu grăunți negri a fost dat de Streptomyces albus.

Agenții responsabili de micetoame sînt, în marea lor majoritate, saprofiți ai mediului extern: tipul Nocardia există în sol, alte specii se întîlnesc nu numai în sol dar și pe vegetale vii sau moarte. Comportarea lor în afara omului este totuși larg ignorată.

Mod de contaminare. Micetoamele se întîlnesc cu precădere la adulți între 20—50 de ani în zonele agricole și regiunile tropicale și subtropicale. Traumatismul este factorul esențial în inoculare, care se poate face fie direct odată cu rănirea, fie mai tîrziu, prin infectarea secundară a plăgii. Cel mai adesea traumatismele sînt datorite vegetalelor și spinilor, fapt ce explică și localizarea la nivelul picioarelor. Desigur intervine lipsa de igienă, deficiența imunitară, În țara noastră, odată cu mecanizarea agriculturii, cu deprinderile populației agricole de a se încălța, nu s-a mai semnalat, în ultimii 15—20 de ani, nici un micetom.

Diagnostic. Precizarea foarte tardivă a diagnosticului se datorește lipsei de informații despre micetoame la marea majoritate a medicilor datorită raritații lor și a ignorării de către public a noțiunilor privitoare la această boală.

O bună parte dintre bolnavi se prezintă la medic după cîțiva ani de la apariția primelor leziuni, unii după ce li s-au extirpat leziunile inițiale fără a li se preciza în prealabil diagnosticul și fără ca aceste intervenții chirurgicale să fie urmate de vindecare. Alteori, diagnosticul este eronat. Diagnosticul de micetom este sugerat de existența unor leziuni fistuloase, de localizarea lor la picior.

Evidențierea macroscopică a grăunților caracteristici, examenul lor direct și examenul histopatologic pot constitui date orientative asupra etiologiei micetomului. Fără a fi o regulă absolută, grăunții negri indică mai întotdeauna o etiologie fungică. Grăunții albi de dimensiuni foarte mici, cît un vîrf de ac, la limita vizibilității, sînt, de obicei, datoriți unei specii de Nocardia, în timp ce grăunții albi mai mari pot să fie de natură fungică sau actinomicozică.

Examenul lor direct între lamă și lamelă are o valoare deosebită în ce privește stabilirea diagnosticului de boală și ca orientare etiologică, putînd preciza dacă este vorba de un agent din grupul eumicetelor sau al actinomicetelor.

Examenul histopatologic permite ca și examenul direct o diferențiere a micetoamelor fungice de cele actinomicozice. Cu ajutorul coloratiei PAS și Gömöri-Grocott se evidențiază grăunți de eumicete iar coloratia Gram este utilă pentru actinomicete.

Diagnosticul etiologic poate fi precizat în mod exact numai prin culturile rezultate din însămînțările grăunților.

Culturile trebuie făcute prin însămînțarea grăunților sau a fragmentelor de țesut pe mai multe tuburi și în mai multe locuri în fiecare tub.

Scanned with OKEN Scanner

Mediul cel mai utilizat este cel al lui Sabouraud, fără antibiotic, dar cu actidionă pentru actinomicete şi cu antibiotic, dar fără actidionă pentru eumicete. Incubaţia trebuie să fie la temperatura camerei 22°C pe de o parte şi la etuvă la 35°C, pe de atlă parte. Culturile se dezvoltă în cîteva zile: eumicetele cresc mai repede decît actinomicetele.

Sînt folosite apoi caracteristicile morfologice şi fiziologice pentru a distinge genurile şi speciile.

Diagnostic diferenţial se face cu osteoartrita tbc care începe în profunzime, cu o osteomielită care debutează întotdeauna la os, iar procesul de osteoliză se însoţeşte de sechestre, cu osteoartritele reumatismale, înainte de fistulizare. În formele uscate, nodulare boala mai poate fi confundată cu o sarcomatoză Kaposi.

Tratament. La marea majoritate a pacienţilor, boala este foarte veche, ceea ce micşorează de la început şansele unui succes terapeutic conservator cu medicamente.

Existenţa unor forme profunde cu lezarea ţesutului osos subiacent, importanta remaniere scleroasă a leziunilor părţilor moi, prezenţa reacţiei granulomatoase în jurul grăunţilor, constituie bariere serioase în calea sterilizării procesului morbid şi de rezistenţă la terapia cu medicamente.

Cu toate acestea se adoptă de obicei o atitudine cosnervatoare.

Se recurge numai în extremis la chirurgia radicală, la amputaţie şi numai în acele cazuri în care impotenţa funcţională a devenit absolută.

Tratamentul medicamentos al micetoamelor fungice se face după o prealabilă testare in vitro a sensibilităţii agentului etiologic la antibiotice antifungice şi antibacteriene şi la alte chimioterapice.

Rezultatele obţinute în vivo şi in vitro nu sînt încurajatoare în micetoamele fungice. S-a încercat cu rezultate nesatisfăcătoare Griseofulvina, Amfotericina B în perfuzii lente. În unele cazuri o anumită acţiune favorabilă s-a observat cu HIN, cu Fluocytosină. Niciunul dintre antibioticele antibacteriene încercate (Penicilină, Streptomicină, Cloramfenicol, Eritromicină) n-a schiţat vreo acţiune inhibitorie. S-au mai folosit: Rifampicina, DDS, sulfametoxipiridazina, Biseptol, singure sau în combinaţie. Trebuie administrate luni sau chiar ani de zile.

Tratamentul medicamentos al micetoamelor actinomicozice a fost mai satisfăcător decît în cazul celor acuzate de fungi. Acest fapt se poate explica prin natura bacteriană a actinomicetelor, mai sensibile la antibiotice decît fungii. HIN s-a arătat activă inhibînd creşterea unor tulpini de Streptomyces madurae şi Nocardia asteroides.

Tetraciclina, Eritromicina, Cloramfenicolul au avut, de asemenea, o acţiune netă asupra tulpinii de Streptomyces albus.

Infecţia cu actinomicete s-a arătat sensibilă la combinaţia de chimioterapice şi antibiotice (Dapson şi Streptomicină; Biseptol şi Rifampicină). Chimioterapia şi antibioterapia trebuie avute întotdeauna în vedere în cazurile de infecţie cu actinomicete chiar cînd leziunile sînt mai severe, cu interesarea superficială a oaselor, deoarece şi acestea se pot vindeca atunci cînd agentul izolat este sensibil la substanţele medicamentoase.

Corticoterapia, în doze scurte de 3—5 săptămîni, 30—40 mg/zi, este bine venită datorită proprietăţilor antiinflamatoare şi antisclerogene.

Scanned with OKEN Scanner

Exereza chirurgicală a procesului micetomic este metoda terapeutică de preferat în marea majoritate a micetoamelor și în primul rînd a celor de natură fungică. Se obțin rezultate bune, mai ales în micetoamele incapsulate.

Amputația piciorului este indicată în micetomul piciorului cu leziuni osoase avansate asociate cu impotență funcțională ireversibilă și rezistență la terapia medicamentoasă.

Există și intervenții chirurgicale inoportune precum exereza unor micetoame întinse, difuze, practicarea unor fistulectomii oarbe, situații ce creează riscul recidivelor, al deschiderii limfaticelor și diseminării loco-regionale a infecției respective.

3.6.3. SPOROTRICOZA

Este o micoză subacută sau cronică, cu totul sporadică la noi în țară, dar semnalată în aproape toate regiunile globului, predominentă în climatul cald și umed. Este endemică în țările Americii latine și în Asia de sud-est. Pot apare și epidemii ca în Africa de sud (Transvaal), unde, între 1944—1945, aproape 3000 de mineri au fost atinși de această boală.

Etiologie. Agentul etiologic al acestor micoze profunde este Sporotrichum schenckii denumit Sporotrichum beurmanni, fung dimorf, saprofit în sol sau pe cerealele păioase și lemn, care poate invada accidental omul și animalele. Pătrunde în piele sau sub piele cu ocazia unui traumatism care poate fi foarte mic, cu ajutorul unei soluții de continuitate sau printr-o înțepătură de insectă. Diferite animale domestice au fost incriminate ca vectori, deasemeni șobolanii.

Aspecte clinice. Sporotricoza poate îmbrăca un foarte mare număr de forme clinice. Acest polimorfism clinic explică și numărul foarte ridicat al clasificărilor propuse de diferiți autori.

D. Borelli, în baza unui studiu pe un număr mare de cazuri, a propus următoarea clasificare:

1. Forme cutanate: uniregionale: — *in stiu.*
   — difuze (sau extensive)
   — centripete (sau limfatice)

   pluriregionale

2. Forme osteoarticulare.
3. Forme viscerale.

Prin forma cutanată „*in situ*" se înțelege leziunea inițială, șancrul de inoculare, cînd acesta rămîne o manifestare unică.

Forma uniregională difuză cuprinde leziunile extensive, care se prezintă cu elemente ce se dezvoltă la o oarecare distanță de placa primitivă sau, după expresia plastică a lui Borelli. leziunea „in situ" este comparabilă cu un vulcan, iar leziunile extensive cu un arhipelag vulcanic.

În forma „*centripetă*", sporotricoza invadează căile limfatice pornind de la leziunea primitivă către rădăcina membrelor (fig. 3.39).

Șancrul sporotricozic are aspectul unui nodul asociat cu limfangită și adenopatie regională. Nodulul inițial persistă mai multe luni, se ulcerează,

Scanned with OKEN Scanner

în timp putînd apare alți noduli de-a lungul vaselor limfatice, care se ramolesc și ulcerează.

Forma diseminată pluriregională se manifestă prin noduli hipodermici, neregulat diseminați pe cale hematogenă, localizați pe trunchi și membre, deobicei în absența șancrului de inoculare. Leziunile se ramolesc și ulcerează, starea generală putînd fi alterată.

Frecvența diferitelor forme relevă o mare predominență a atingerilor cutanate, alte localizări fiind destul de rare.

În studiul său, Borelli a întîlnit 34% forme „in situ"; forme „extensive" în 20% din cazuri; forme „centripete" (limfatice) în 44% din cazuri, iar forme pluriregionale numai în 2% din cazurile cercetate.

În scop didactic, vom grupa manifestările sporotricozice în; forme cutanate, extracutanate și diseminate, dermohipodermice sau sistemice.

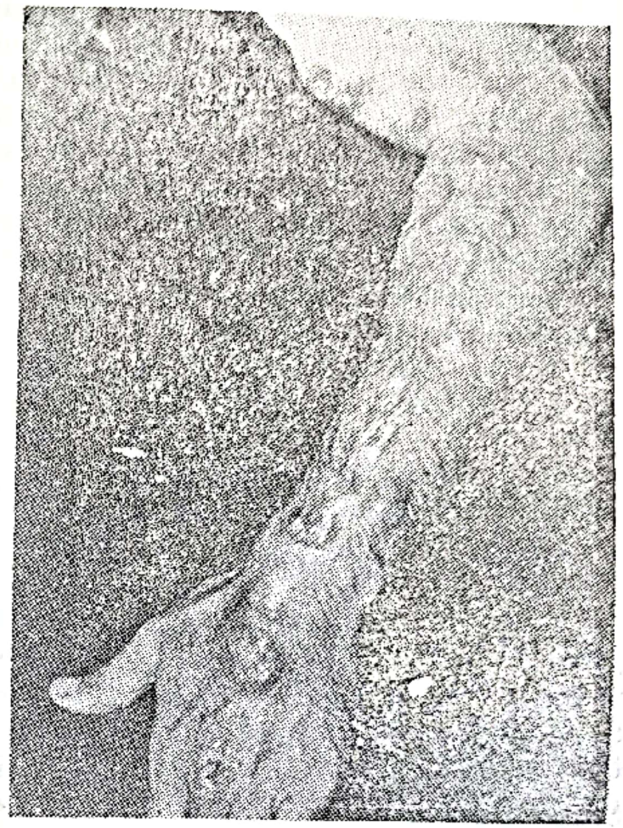


Fig. 3.39. — Gome sporotricozice cu dispoziție zoniformă „centripetă" ale membrului superior (după Grigoriu, Delacretaz și Borelli).

Forme cutanate. Sporotricoza are predilecție pentru părțile descoperite, cel mai adesea pentru extremități și în particular pentru membrele superioare și cu precădere pentru mîini și degete, mîna dreaptă fiind mai des atinsă decît cea stîngă. Așa cum am mai arătat, inocularea în tegument survine cu ocazia unui microtraumatism, a unei soluții de continuitate și din acel moment, după o incubație de cîteva săptămîni pînă la 3 luni de zile, se poate dezvolta un șancru de inoculare sub forma unui nodul nedureros, de consistență fermă, la început mobil, pe țesuturile subiacente, apoi aderent. Nodulul este acoperit de un tegument roșu-violaceu, se ramolește și ia naștere apoi o ulcerație cu margini vegetante și crustoase, din care se scurge un lichid seros sau purulent. După cîteva zile sau săptămîni, leziunea primitivă se înconjoară de leziuni satelite (forma difuză a lui Borelli) sau se însoțește de o limfangită centripetă, pe traiectul căreia pot lua naștere numeroase gome ce se deschid la nivelul tegumentului prin traiecte fistuloase, ale căror margini pot deveni vegetante.

În majoritatea cazurilor, limfangita se vindecă sau rămîne timp îndelungat staționară, fără a releva o evoluție gomoasă. Cînd ganglionii sînt atinși, acest fapt este datorit cel mai adesea unei suprainfecții microbiene.

În afara formelor clinice amintite, sporotricoza poate îmbrăca, foarte rar, forme diseminate, pe mari suprafețe cutanate, fie de aspectul unor plăci infiltrate al unor leziuni pustulo-nodulare sau a unor forme vegetante, secretînde, papilomatoase sau verucoase. Leziunile gomoase pot fi legate între ele

Scanned with OKEN Scanner

în timp putînd apare alţi noduli de-a lungul vaselor limfatice, care se ramolesc şi ulcerează.

Forma diseminată pluriregională se manifestă prin noduli hipodermici, neregulat diseminaţi pe cale hematogenă, localizaţi pe trunchi şi membre, deobicei în absenţa şancrului de inoculare. Leziunile se ramolesc şi ulcerează, starea generală putînd fi alterată.

Frecvenţa diferitelor forme relevă o mare predominenţă a atingerilor cutanate, alte localizări fiind destul de rare.

În studiul său, Borelli a întîlnit 34% forme „in situ"; forme „extensive" în 20% din cazuri; forme „centripete" (limfatice) în 44% din cazuri, iar forme pluriregionale numai în 2% din cazurile cercetate.

În scop didactic, vom grupa manifestările sporotricozice în; forme cutanate, extracutanate şi diseminate, dermohipodermice sau sistemice.

Fig. 3.39. — Gome sporotricozice cu dispoziţie zoniformă „centripetă" ale membrului superior (după Grigoriu, Delacretaz şi Borelli).

Forme cutanate. Sporotricoza are predilecţie pentru părţile descoperite, cel mai adesea pentru extremităţi şi în particular pentru membrele superioare şi cu precădere pentru mîini şi degete, mîna dreaptă fiind mai des atinsă decît cea stîngă. Aşa cum am mai arătat, inocularea în tegument survine cu ocazia unui microtraumatism, a unei soluţii de continuitate şi din acel moment, după o incubaţie de cîteva săptămîni pînă la 3 luni de zile, se poate dezvolta un şancru de inoculare sub forma unui nodul nedureros, de consistenţă fermă, la început mobil, pe ţesuturile subiacente, apoi aderent. Nodulul este acoperit de un tegument roşu-violaceu, se ramoleşte şi ia naştere apoi o ulceraţie cu margini vegetante şi crustoase, din care se scurge un lichid seros sau purulent. După cîteva zile sau săptămîni, leziunea primitivă se înconjoară de leziuni satelite (forma difuză a lui Borelli) sau se însoţeşte de o limfangită centripetă, pe traiectul căreia pot lua naştere numeroase gome ce se deschid la nivelul tegumentului prin traiecte fistuloase, ale căror margini pot deveni vegetante.

În majoritatea cazurilor, limfangita se vindecă sau rămîne timp îndelungat staţionară, fără a releva o evoluţie gomoasă. Cînd ganglionii sînt atinşi, acest fapt este datorit cel mai adesea unei suprainfecţii microbiene.

În afara formelor clinice amintite, sporotricoza poate îmbrăca, foarte rar, forme diseminate, pe mari suprafeţe cutanate, fie de aspectul unor plăci infiltrate al unor leziuni pustulo-nodulare sau a unor forme vegetante, secretînde, papilomatoase sau verucoase. Leziunile gomoase pot fi legate între ele

Scanned with OKEN Scanner

prin traiecte fistuloase subcutanate. Acest tip de leziuni pot conflua și forma un placard purulent și verucos cu margini ce se întind spre periferie, în timp ce centrul lor devine neted și atrofic. Leziunile sporotricozice sînt, deobicei, indolore, dar pot fi pruriginoase.

Leziunile primare cutanate se pot vindeca spontan cu cicatrice vicioase și chiar mutilante. Leziunile de diseminare secundară pot dura ani de zile. Sporotricoza strict limitată la piele nu se asociază cu simptome generale.

Forme extracutanate. Sporotricoza poate mai rar să intereseze mucoasa bucală, faringiană, laringo-traheală prin inoculări directe sau pe cale hematogenă, de asemenea plămînul (prin inhalație de spori).

Astfel se pot observa glosite, faringite de natură sporotricozică, care îmbracă aspectul de eroziuni, ulcerații, cu margini granulomatoase, vegetante. Leziunile se pot întovărăși de adenopatii satelite.

Sporotricoza osteoarticulară, în majoritatea cazurilor, este precedată de leziuni cutanate dar poate surveni și în absența acestora. În unele cazuri, gomele osteoarticulare pot invada secundar tegumentul. Prognosticul local acestor manifestări este mai rezervat, deoarece pot provoca ankiloze.

Formele generalizate pot fi diseminate strict dermo-hipodermic sau pot interesa diverse organe și sisteme (plămîn, mușchi, sistem nervos). Complicațiile sporotricozei includ: suprainfecțiile microbiene ale gomelor ulcerate sau asocierea întîmplătoare, foarte rară, cu tuberculoza cutanată și sifilisul terțiar.

Mod de contaminare. Agricultorii, horticultorii, minerii, dulgherii, menajerele, muncitorii de la sistemul de irigații, sînt cel mai frecvent afectați de sporotricoză, ei fiind cei mai expuși contactului cu solul și vegetalele, unde agentul în cauză trăiește ca saprofit și de unde pătrunde în piele cu ocazia unui traumatism. Pentru acest fapt, sporotricoza a putut fi considerată ca un accident de muncă sau ca o maladie profesională. Boala nu se poate transmite de la om la om.

Mai multe cazuri ce s-au putut observa într-o colectivitate inchisă sau într-o familie se datoresc unei expuneri identice a persoanelor infestate, la o aceeași sursă exogenă de contaminare.

Climatul temperat și umed influențează repartiția sporotricozei în zone endemice și explică și epidemia de proporții din Transvaal la mineri.

Evoluția este în cea mai mare parte din cazuri favorabilă. În mai puțin de 1% din cazuri apar forme diseminate, numai 20% durează mai mult de un an și numai 40% prezintă limfangită cu gome. Cazurile cu prognostic vital rezervat sînt foarte rare.

Examen micologic. Examenul direct este dificil și adesea fără rezultat concludent, totuși, atunci cînd este efectuat cu multă atenție, el poate să fie fructuos, mai ales în formele gomoase.

Se recomandă raclarea materialului patologic pe cît posibil din gome neulcerate și de preferință și colorarea cu Gram, Giemsa și PAS. Materialul prelevat se poate dilua într-o picătură de apă distilată și într-una de formaldehidă 10% pentru a pune în evidență cu mai multă ușurință elementele în formă de țigară, levurile alungite și corpii asteroizi de Sporotrichum.

Examenul histopatologic dintr-un nodul dermo-hipodermic relevă un centru necrotic, bogat în polinucleare, cu margini constituite dintr-un infiltrat alcătuit din histiocite, epitelioide, macrofage și gigante, unele de tip Langhans.

Scanned with OKEN Scanner

Parazitul se prezintă sub formă de celule levurice, rotunde, ovalare sau în formă de ţigară ca şi corpi asteroizi. Elementele pot fi intra- şi extracelulare. Coloraţiile folosite sînt, de obicei, PAS, hematoxilină-eozină.

Cercetările de imunofluorescenţă dau rezultate superpozabile preparatelor colorate.

Însămînţările pentru *culturi* se fac, de preferinţă, pe mediul Sabouraud. Incubaţia se face la 22—25°C. În 2—5 zile Sporotrichum dezvoltă culturi filamentoase, în timp ce la 37°C coloniile vor fi levurice.

Macroscopic, coloniile filamentoase sînt rotunde, ovalare, aderente de mediul de cultură, de culoare alb-crem sau brun-negricioasă, formă difuză pigmentată.

Diagnostic. O leziune nodulară ce apare la nivelul unei extremităţi în urma unui microtraumatism, sau dezvoltarea mai multor gome pe traiectul limfaticelor, poate orienta diagnosticul spre o sporotrichoză.

Diagnosticul diferenţial al şancrului de inoculare sporotricozic se face cu un furuncul, dar acesta este mai dureros şi mai inflamator.

Mai tîrziu, sporotrichoza trebuie deosebită de alte micoze profunde, în zonele tropicale de histoplasmoză şi blastomicoză şi mai ales de leishmanioză. În ţara noastră, diagnosticul diferenţial se poate face cu o tuberculoză verucoasă, sifilis terţiar, neoplasm cutanat, cu o pioderma gangrenosum, cu o hiperplazie pseudo-epiteliomatoasă, cu tularemia cutanată.

În scop diagnostic, se pot face şi inoculări intraperitoneale la şoarece, intratesticulare la cobai sau în coada şi testiculul şobolanului.

Tratament. Iodurile reprezintă tratamentul de elecţie pentru formele cutanate, limitate ale sporotricozei. Se recomandă următoarea prescripţie: iodură de potasiu 20—50 g; sirop 50 ml; apă distilată q.s. pt. 250 ml D.s. intern.

Se începe cu 2 linguriţe, crescînd doza cu o linguriţă (1 gram) zilnic sau la 2 zile; în caz de toleranţă se ridică doza pînă la 5—6 g şi chiar mai mult (10—12 g), în mai multe prize; se diluează cu lapte sau cu apă, adăugîndu-se eventual puţin bicarbonat de sodiu, deoarece, în cure prelungite, dă frecvent intoleranţă gastrică. În caz de intoleranţă gastrică la iod, unii autori mai utilizează lipiodolul 20 sau 40% în doze crescînde, odată sau de 2 ori/săptămînă. Tratamentul iodat durează pînă la vindecare şi chiar încă 2—3 săptămîni după vindecare.

Borelli recomandă formula următoare: iodură de Na şi iodură de K *āā* 25 g, apă dist. 50 g. D.s. int. Această soluţie se pune într-un flacon de culoare închisă şi prevăzută cu un dop cu picător. Pentru un adult cu greutate normală preparatul se administrează progresiv după cum urmează: la început 5 picături de 3 ori pe zi, iar la fiecare trei zile se creşte cu o picătură de 3 ori pe zi pînă se ajunge la 20 picături de 3 ori pe zi. Cura durează 5—7 săptămîni, după a doua săptămînă se observă o ameliorare. La nevoie, cura se repetă. Lipsa rezultatelor poate fi datorită unei preparări necorecte a medicamentului sau administrării sale neregulate. Pentru copii şi adulţii sub 50 kg dozele vor fi mai reduse. Înainte de administrarea preparatului, trebuie avute în vedere eventualele sensibilizări la iod pentru a se evita reacţiilor adverse.

Rezultate foarte bune cu vindecări s-au obţinut de către D. Borelli cu 5-Fluorocitozina în doză zilnică de 100 mg/kg corp, administrată în trei prize, timp de o lună.

Scanned with OKEN Scanner

S-a observat că sporotricoza apare predominent în anotimpul friguros. Pornind de la aceste constatări, la pacienții care nu suportă iodura de potasiu li s-au aplicat haine calde și apă caldă pe zonele bolnave. Cu mai bune rezultate s-a folosit un sac cald învelit în haine și legat cu un bandaj sau bandă adezivă pe zona afectată cît timp poate tolera căldura.

Tratamentul a fost aplicat în 27 de cazuri și s-a dovedit foarte eficient (cu o singură excepție). Este necostisitor, putînd înlocui cu succes preparatele de iod care pot produce efecte adverse și nu se recomandă la copii și femei gravide. Căldura se aplică 1—2 ore pînă la 24 de ore pe zi timp de 1—3 luni. El trebuie aplicat corect. Mecanismul de acțiune ar fi datorit toleranței scăzute a sporotrichum-ului la temperaturi ridicate, el neputînd crește la +39°.

3.7. AFECȚIUNI DATORATE UNOR FUNGI „OPORTUNIȘTI"

Agenții fiungici „oportuniști" sînt saprofiți ce pot deveni patogeni la o minoritate din purtătorii ce posedă un teren favorabil trecerii la patogenitate.

Uneori se folosește termenul de astenomicoze pentru a desemna afecțiunile datorite acestor fungi.

În grupul acestor fungi intră fie agenții micotici levuriformi (Candida, Torulopsis), fie fungi filamentoși (Cefalosporium, Mucor, Aspergillus, Fusarium, Geotrichum, Scopulariopsis).

Fungii „oportuniști" pot fi endogeni precum este Candida albicans, saprofit banal al tractului digestiv și al vaginului, sau alte specii de Candida (Krusei, Parapsilosis, Tropicalis etc.) ca și Torulopsis și Geotrichum ce pot fi saprofiți endogeni, ai mucoaselor digestive, bronșice, gentiale și ai pielii, fie exogeni, răspîndiți în natură.

În sfîrșit, sînt unii fungi ce trăiesc ca saprofiți exclusiv în natură precum cei din grupul Mucor (Mucor, Rhizopus) apoi Aspergillus, Cefalosporium, Fusarium, Alternaria.

Printre condițiile care favorizează trecerea acestor fungi de la starea de simplu saprofit la aceea de agent patogen, agresiv, amintim diabetul, alte endocrinoaptii ca hipoparatiroidia și hipertiroidia, defecte imunocelulare și umorale, congenitale și dobîndite, limfoame maligne, tumori maligne avansate, stări de avitaminoză, antibioterapia prelungită ce perturbă echilibrul florei digestive, corticoterapia, imunodepresivele, antibio- și chimioterapia antituberculoasă, ce însoțește frecvent suprainfecții pulmonare cu Aspergillus, anticoncepționalele, Metronidazolul etc.

Unele intervenții chirurgicale pe inimă, pe torace, pe abdomen reprezintă, de asemeni, condiții favorizante pentru stimularea patogenității Candidei albicans și a Aspergillus-ului.

Mai amintim unele stări fiziologice (exemplu: graviditatea).

Dintre afecțiunile induse de acești agenți fungici care ne interesează pe noi vom aminiti pe scurt: otomicozele și onicomicozele.

Otomicozele. Aceste manifestări sînt apreciate diferit, unii autori contestîndu-le existența, iar alții arată că au morbiditate impo rtantă și că sînt ignorate și neglijate. Ar fi vorba de suprainfecții micotice, pe fondul unei otite externe microbiene, a unei eczeme sau dermite seboreice a conductului auditiv extern, de către fungii saprofiți, Cadidași mucgaiuri.

Scanned with OKEN Scanner

Cele mai frecvent izolate au fost Condida albicans și Candida tropicalis, Aspergillus fumigatus, Mucor, Scopulariopsis, Cefalosporium.

Infecția micotică se dezvoltă pe otitele prealabil amintite, care au fost tratate, cu dermatocorticoizi sau cu topice cu antibiotice care favorizează dezvoltarea fungilor „oportuniști".

Pe plan clinic este vorba de o otită externă discretă, ușor zemuindă și pruriginioasă, cu evoluție cronică cu remisiuni și acutizări.

Tratamentul constă în aplicarea de derivați imidazolici, precum Clotrimazol în cremă și loțiune.

Onicomicozele, datorite fungilor „oportuniști", formează grupul de afecțiuni micotice unghiale, ce nu sînt datorite dermatofiților și nici Candidei.

Leziunile unghiale ce le determină acești fungi deja amintiți nu au un caracter specific, suprafața lamei unghiale devine neregulată, striată, cu mici depresiuni. Unghia devine friabilă, culoarea sa la început albicioasă devine verzuie, brună, apoi negricioasă. În final, unghia se reduce la o lamă subțire și se poate dezlipi de pe patul unghial.

Onicomicozele de acest fel nu sînt prea frecvente (1,5% din totalul onicomicozelor după Grigoriu). Contagiozitatea lor este nulă.

Diagnosticul de precizie se pune în baza examenului micologic, histopatologic și a culturilor. Trebuie diferențiate de alte onicomicoze sau de onicopatii de cauze diverse.

Produsul patologic trebuie însămînțat pe mediul Sabouraud cu actidionă (cicloheximid), unde acești agenți se pot dezvolta.

Tratament. Aceste onicomicoze sînt adesea foarte rebele la tratament. Se utilizează pentru înlăturarea unghiilor aceeași metodă chimică cu uree sau intervenția chirurgicală, după care se aplică unguent cu Clotrimazol pînă la vindecare, ceea ce poate dura 8—12 luni. Se poate încerca și Ketoconasole.

Geotrichoza este o infecție umană rară datorită lui Geotrichum candidum. Poate atinge tubul digestiv, arborele pulmonar, mai rar pielea.

I s-a atribuit acestui agent oportunist unele manifestări de tipul amigdalitei criptice, cronice, limba neagră piloasă, unele leziuni inflamatoare cutaneo-mucoase orificiale și periorificiale, unele micetoame și leziuni diseminate, citeodată granulomatoase cu prognostic grav.

Desigur, această infecție apare pe fondul unei stări generale debilitante, după corticoterapie și antibioterapie prelungită, după imunodepresoare.

Diagnosticul diferențial se face cu candidomicozele.

Este nevoie de examen micologic și histopatologic.

Punerea în evidență a unui Geotrichum într-o leziune nu este suficient pentru a-i acorda o responsabilitate cauzală. Este nevoie de evidențierea Geotrichum-ului direct în cel puțin trei prelevări care să dea naștere pe trei medii diferite la un Geotrichum, care să fie singurul ce se dezvoltă.

Examenul histopatologic va arăta un raport direct între agentul fungic și țesut. Și, de asemenea, să răspundă la tratamentul cu derivați imidazolici sau Nistatin.

Hipodermita nodulară micozică este datorită diferitelor specii de fungi „oportuniști" din familia Dematiaceae (Cladosporium, bantianum, Drechslera, Exophiala, Phialophora etc.).

Agentul patogen pătrunde în hipoderm printr-un traumatism, după care se dezvoltă un nodul hipodermic, cu un diametru de 5—6 milimetri la

Scanned with OKEN Scanner

cîțiva centimetri mărime, care în timp se ramolește și abcedează prin una sau mai multe fistule. Leziunile sînt localizate pe părțile distale ale membrelor, sub genunchi sau sub coate. Pe traectul vaselor limfatice se pot dezvolta și alți noduli.

Afecțiunea poate apare pe un teren debilitat (diabet, tuberculoză, tulburări imunitare, arteriale). Manifestarea poate fi considerată ca un micetom avortat. Prognosticul vital este favorabil.

Tratamentul constă în excizie chirurgicală, care, atunci cînd nu este completă, poate fi urmată de o recădere. Pot fi încercate și tratamente medicamentoase ca ioduri, 5-Fluorocitozină, Fungisone etc.

3.8. PIEDRA (Tinea nodosa)

Sub acest nume se grupează două afecțiuni: piedra albă și piedra neagră.

Piedra albă este o afecțiune a perilor din pielea capului, din barbă, mustață și chiar din regiunea pubiană, caracterizată prin mici nodozități albicioase relativ moi, eșalonate de-a lungul firului de păr de care aderă.

Este o afecțiune care se întîlnește atît în Europa cît și în Asia și America. Agentul patogen al bolii este o specie de Trichosporum cutaneum, o levură filamentoasă care produce artrospori și blastospori, filamente și pseudofilamente. Parazitul se insinuează între celulele cuticulei și rămîne închis între cuticulă și epidermicul fără a pătrunde mai profund în păr.

Aspect clinic. Este vorba de o tricopatie strictă fără atingerea pielii din vecinătate. Parazitul formează de-a lungul firului de păr mici noduli de 1—1,5 mm, fuziformi, neregulați, alb-gălbui, translucizi, moi sau semimoi, bine atașați de peri. Ei pot constitui și adevărate teci neregulate care se subțiază la extremitățile părului, iar cîteodată nodozitățile sînt puțin aderente și se desprind ușor.

Epidemiologie. Cel mai adesea sînt interesați adulții tineri de ambele sexe. Caracterul contagios al bolii este scăzut. Unii autori au relevat prezența parazitului în intestinul pacienților sau în anturajul lor. Diabetul ar putea favoriza boala. Unele loțiuni cosmetice ar putea vehicula parazitul.

Diagnosticul clinic este ușor de pus prin prezența nodozităților neregulate alb-gălbui de-a lungul perilor.

Examenul micologic microscopic efectuat din nodozitățile zdrobite între lamă și lamelă într-una din soluțiile clarifiante relevă că agentul fungic format din filamentele septate se insinuează printre celulele cuticulei. Filamentele se fragmentează în artrospori rotunzi și dreptunghiulari, care formează grămezi. Se pot întîlni și pseudofilamente și blastospori.

Însămînțările dezvoltă în 2—3 zile colonii de culoare crem, albă sau gălbuie, de consistență cremoasă, de aspect vîscos.

Diagnosticul diferențial se face cu trichomicoza axilară întîlnită mai ales în zonele calde și dată de un bacil diferit, Corynebacterium tenuis; cu Moniletrixul afecțiune congenitală etc.

Tratamentul cel mai simplu, cînd este posibil, constă în raderea perilor. Cînd aceasta nu se poate practica, se aplică alcool iodat 1%, loțiune cu acid salicilic, Clotrimazol.

Scanned with OKEN Scanner

Piedra negra americana. Este o afecțiune pilară caracterizată prin apariția de noduli buni-negri, duri, aderenți de treimea distală a firului de păr, individualizată în Brazilia și cauzată de Trichosporum Hortai, un fung care traversează cuticula dar nu atacă cortexul. Boala se localizează în pielea capului. Firele de păr afectate prezintă mici nodozități de 1—2 mm diametru, aderente de păr, mai ales în treimea distală, fuziforme sau conice, foarte dure, de culoare negricioasă.

Boala atinge în special adulții tineri, este puțin contagioasă, contaminarea făcîndu-se prin dehiscența ascosporilor în urma spălării și a sudorației sau prin folosirea în comun de perii, prosoape.

Examenul micologic între lamă și lamelă sau examenul histopatologic prin coloratia hematoxilin-eozină al nodozităților negre, relevă că acestea sînt constituite dintr-o masă compactă de filamente dispuse radiar în raport cu axul părului adesea fragmentate în artrospori care păstrează dispoziția în lanțuri. Ele apar ca sudate cu un ciment. Se mai observă numeroase asce ovale, care conțin unul sau mai mulți ascospori sau grupe de ascospori liberi, incolori, fuziformi, spiralați.

Elementele fungice se colorează în roșu-brun cu PAS. Așa cum am arătat, elementele fungice pătrund numai în cuticula, dar nu și în scoarța firului pe păr.

Însămînțările pe medii obișnuite dau naștere în două-trei săptămîni la colonii acuminate, neregulate, cerebriforme, brune-negre sau gris, aderente de mediu.

Tratamentul este asemănător cu cel de Piedra alba.

3.9. TRICHOMICOZA NODOASĂ AXILARĂ

Este vorba de o infecție superficială a firelor de păr din regiunea axilară, mai rar din zona pubiană, care se manifestă prin prezența pe tija acestor fire de păr, cu precădere în treimea mijlocie, a unor noduli sau concrețiuni difuze aderente, de culoare cel mai adesea galbenă, mai rar roșie sau neagră, de consistență dură.

În varietățile nodulare, părul poate fi mai fragil, rupîndu-se mai ușor.

Epidermul este normal, lipsesc semnele subiective. Hiperhidroza și lipsa de igienă favorizează boala. Transpirația axilară excesivă induce coloratia concrețiunilor de pe firele de păr, putîndu-se colora astfel și hainele.

Etiologie. Termenul de Trichomicoză este inadecvat întrucît nu este vorba de o natură fungică în această afecțiune pilară. Studii de microscopie electronică au arătat că respectivele nodozități sînt alcătuite din bacterii, strîns unite, care cresc între celulele cuticulei, rareori invadînd și cortexul. Din aceste nodozități au fost izolate mai multe tipuri de microorganisme, care nu par să difere mult între ele. Crissey și alți autori consideră că agentul etiologic este un bacil difteroid pe care l-au denumit Corynebacterium tenuis. Nu este exclus ca și alți bacili difteroizi să poată provoca o tricomicoză.

Diagnostic. Alături de examenul clinic este utilă și examinarea cu lampa Wood. Examenul la microscop se poate efectua pe perii parazitați, prelevați și fragmentați cu bisturiul, care s-au clarificat cu soluție de hidroxid de potasiu 40%, între lamă și lamelă.

Scanned with OKEN Scanner

Grăunţele ataşate de păr care nu pătrund în cortex decît foarte rar sînt constituite din fascicule fine de filamente bacteriene, dispuse în evantai la periferie, cîteodată în formă de măciucă.

Cu coloraţia Gram se identifică filamente Gram + care se asociază cu elemente mai lungi care nu iau decît slab această coloraţie, uneori fiind chiar Gram —, cîteodată întîlnindu-se coci în lanţuri sau izolaţi.

Cultivarea este dificilă şi se realizează numai în laboratoare speciale. Se însămînţează peri cu grăunţi zdrobiţi pe un mediu cu agar şi sînge de berbec la 37°, incubaţia fiind de circa 15 zile.

Coloniile pot fi albe sau cenuşii, rotunde sau ovalare, strălucitoare şi relativ dure.

Diagnosticul diferenţial se face cu ftiriaza şi cu piedra albă sau neagră. În manifestările de tip piedra, localizările predominante sînt în pielea capului şi barbă.

Tratament. Cea mai bună măsură în această manifestare ar reprezenta-o raderea perilor în zonele afectate şi o igienă zilnică corespunzătoare.

În scop terapeutic se utilizează de 2 ori pe zi, timp de 7—10 zile, loţiuni alcoolice formolizate sau cu resorcină 1%, cu acid salicilic în concentraţie de 3%. Se mai poate folosi pomada Dubreuilh, loţiune cu săruri de seleniu (Selsun), tinctură de iod etc.

BIBLIOGRAFIE

AJELLO L. — Relationship of T. quinckeanum to T. mentagrophytes. *Mycologia*, 1968, 60, 1185—1189.

ALTERAS I. — Participarea actuală a dermatofiţilor din România in diversele forme de manifestări clinice. *Dermatovenerologia* 1971, 1, p. 29—34.

AVRAM A. — Micetoamele în România. Edit. Acad. RSR, Buc., 1969.

AVRAM A. — Le pityriasis versicolor. Foundation Adolphe de Rothschild, Paris, 1982.

BRINCKER H. — Prevention of Mycosis in granulocitopenic patients with prophylactic Ketoconasole treatment. Mykosen 26 (V), 1983, p. 243—248.

CĂPUSAN I., POP C., BOCIAT T., ZEANA I. — Incidenţa epidermofiţiei interdigito-plantare în colectivităţile şcolare. *Derm. vener.* Buc., 1971, 2, 139—146.

COJOCARU I. — Elemente de dermatomicologie. Edit. Med., Buc., 1979.

COJOCARU I., DULGHERU L. — Eritrasma — o afecţiune adesea ignorată. *Dermato, venerologia*, Buc., 1984, 4.

COJOCARU I., DULGHERU L. — Evoluţia florei dermatofitice izolate în intervalul 1952—1981 la laboratorul de micologie al C.D.V. *Dermato-venerologia*, Buc., 1983, 1,9—20.

COJOCARU I., VERDES P. — Unele probleme referitoare la incidenţa dermatomicozelor la muncitorii industriali. *Dermato-veneroţogia*, 1976, Buc., 25—31.

COLŢOIU AL., DIACONU J. — Tricofitide eritemato-veziculo-pustuloase generalizate. *Dermato-venerologia*, Buc., 1960, 4.

COLŢOIU AL., AVRAM A., DONCIU GEORGETA, DIACONU J. — Tricofiţie cronică a adultului. *Dermato-venerologia*, Buc., 1965, Nr. 6.

COLŢOIU AL., DONCIU GEORGETA, POPESCU SANDA — Manifestări clinice particulare ale infecţiilor micotice. Congresul Internaţional de Micologie, Buc., 1973.

COLŢOIU AL., MATEESCU DESPINA, DONCIU GEORGETA — Observaţii privind posibilităţile actuale de investigare în alergia micotică. *Dermato-venerologia*, Buc,. 1973, 6, p. 501—509.

COLŢOIU AL., DONCIU GEORGETA, NICOLESCU FL., POPESCU S. — Consideraţii asupra dinamicii florei micotice izolate din dermatomicozele sugarului şi copilului. Congresul Internaţional de Micologie, Buc., 1973.

COLŢOIU AL., MATEESCU DESPINA — Tratamentul candidomicozelor cutaneo-mucoase. Produse farmaceutice, Ed. Med., mai 1981, p. 14.

COLŢOIU AL., MATEESCU DESPINA, POPESCU SANDA — Dermatovenerologia, Edit. Did. şi Ped., Buc., 1983.

Scanned with OKEN Scanner

CONU A., DONCIU GEORGETA — Considerații clinico-evolutive și etiologice privind micozele cutanate internate în ultimii 10 ani în clinica I-a Dermatovenerologică. *Dermato-venerologia*, Buc., 1967, nr. 6.
CONU A., DONCIU GEORGETA — Studiul clinic, micologic și terapeutic în onicomicoze. Congresul Internațional de Micologie, Buc., 1973.
CONU A., COLȚOIU AL., NICOLESCU FL. — Atlas de Dermatovenerologie, Edit. Med., Buc., 1980.
DELACRETAZ J., GRIGORIU D., DUCEL G. — Atlas de Mycologie médicale Ed. Masson, 1976.
DIMITRESCU AL. — Considerații asupra rolului infecțiilor micotice în patogeneza erizipelului cronic recidivant al membrelor inferioare. *Dermato-venerologia*, Buc., 1968, 2, 97—102.
DROUHET E., DUPONT B. — Traitements antifungiques. *Encyclop. Méd. chirurg.*, 8004 M., 10, 9, 1970.
DROUHET E., DUPONT B. — Chronic Mucocoutaneous treated by oral Ketoconazole. Proceedings of the XVI-th International Congress of Dermatology, Tokyo, May, 1982.
DOUGLAS J. et al. — Tinea facies. *Arch. Dermatol.*, 1978, febr. 114, 2, p. 250—252.
EVOLCEANU R., AVRAM A., ALTERAS I., ROXIN T. — Dermatomicoze. Edit. Med., Buc., 1956.
EVOLCEANU R., AVRAM A., ALTERAS I., BALUS L. — Candidoze. Edit. Med., Buc., 1961.
FARKAS B., DOBOZY A. — The effect of Ketoconazole on the phagocytosis and intracellular killing of Candida albicans by polimorphonuclear granulocytes. Mykosen, 26 (I), 1983, p. 22—25.
GHEORGHIU GH., IONESCU A., CHEBAC I. — Unguentul cu uree în tratamentul unor afecțiuni unghiale. *Dermato-venerologia*, Buc., 1980, 4, 268—275.
GONZALES MENDOZA, HENRY E. JONES — Immunological Aspects of the Dermatomycoses. Proceedings of the XVI-th International Congress of Dermatology, Tokyo, May 1982, p. 575.
GRIGORIU D., DELACRETAZ J., BORELLI D. — Traité de mycologie médicale. Payot Laussanne (Suisse), Doin éditeurs Paris, 1984.
JANSEN P.A.J. — Neue Perspectiven in der Mykosenbehandlung. In „Deutscher Nizoral Symposium", 1982, p. 15.
KAAMAN T., PETRINI B., WASSERMANN J. — In vivo and in vitro immune responses to Trichophyton in Dermatophytoses. *Acta Derm. Venereol.*, 59, 3, 1979.
LISTEMAN — Epidermophyton floccosum — Epidemie. Mykosen 6, vol. 26, iunie 1983, p. 305—309.
LOFFLER W. — Terminology of human Mycoses. Mykosen 26 (VII), 1983, p. 346—385,
LONGHIN S. — Aspecte alergologice în bolile micotice. *Dermato-venerologia* 1969, nr. 3. p. 233—238.
MACURA B. A., IOSKOWNICK A. Z., MACURA C. — Fungi causing superficial cutaneous Mycoses in the district of Cracow. Part one: The incidence of Dermatophytes. Mykosen 1, vol. 27, ian. 1984, p. 36—42.
NICOLAU ȘT. GH., EVOLCEANU R., COLȚOIU AL. — Asupra variabilității spontane și dirijate a dermatofiților. *Bul. șt.* Secția de Șt. medicale, tom. VI, 4, 1954.
NICOLAU ȘT. GH, HOMORICEANU D., EVOLCEANU R., AVRAM A. — Aspects concernant la prophylaxie et le traitement des dermatomycoses dans la Roumanie. *Santé publ.*, Buc., 1962, 1, 81—90.
OLARU V. — Testul de hemaglutinare pasivă în dermatomicoze. *Dermato-venerologia*, Buc., 1972, 3, p. 203—213.
OTCENASEK M., DVORAK J. — Ecological classification of Dermatophytes. Mykosen 18 oktober, 1975, p. 425—434.
PATRAS E. — Candidomicozele mucoasei cavității bucale. *Dermato-venerologia*, Buc., 1980, 2, p. 123—125.
ROBERTO C. ONGLEY — Efficacy of topical Miconazole treatment of Tinea pedis. Canadian Medical Association Journal, Aug. 26, 1978, vol. 119.
ROOK A., WILKINSON D.S., EBLING F.I.G. — Textbook of Dermatology. Chapter 24, Mycology, Roberts S.O.B. and Mac Kenzie D.W.R., London 1979.
RUMBER W., HEINS S. — Concentration contact time. Relations in the antifungal effect of Clotrimazole on Candida albicans. Mykosen, 26 (VI), 1983, p. 293—298.
SCHALER H. — Antimykoticum 5-fluorocytosin. Mykosen, 1970, p. 179—188.

Scanned with OKEN Scanner

SEGRETAIN G., DROUHET E., MORIAT F. — Diagnostic de laboratoire en mycologie E. de la Tourelle, 1964.
SYMOENS JAN et al. — Double Blind comparison oral Ketoconazole and Griseofulvine in onychomycosis. Proceedings of the XVI-th International Congress of Dermatology, Tokyo, May, 1981.
VANBREUSEGHEM R. — La résistance naturelle aux mycoses. *Brux. méd.* nr. 10, vol. 48, 1968, p. 620—633.
VERONESE M., BORZAGHI D., BERTONCINO A., CORNELLI V. — Fenticonazole — A new antifungical imidazole derivative. In vitro and in vivo Antimycotic activity. Mikosen nr. 4, vol. 27, april 1984, p. 194—202.
VULCAN P., DONCIU GEORGETA — Aspecte clinice ale rubrofiției. *Dermato-venerologia*, Buc., 1967, 12, 5, p. 57—54.
WALTERS B. A. J. and col. — Cell mediated immunity and serum Blocking factor in patients with chronic Dermatophytic infections. Intern. Arch. of Allergy and applied Immunology, 46, 6, 1974, 849—847.

3.10 MICOZELE EXOTICE

Dr. GH. BUCUR

Sînt afecțiuni care au o largă răspîndire în țările calde. Cazuri sporadice pot fi întîlnite și în zonele temperate, cele mai multe fiind blastomicoze. Sînt în general determinate de agenți saprofitici aflați pe sol, plante sau în apă ce devin patogeni în anumite condiții, afectînd omul sau animalele. Îmbracă variate forme clinice și ridică multiple probleme terapeutice.

3.10.1. BLASTOMICOZE

Date generale. După terminologia micologică prin blastomicoze înțelegem afecțiunile produse de micelii levuliforme care se înmulțesc prin înmugurire (blastospori). În ultima vreme însă practicienii micologi includ în această categorie numai micozele profunde de tip levuliform care determină în țesuturi apariția unui granulom, excluzînd infecțiile date de Candida albicans, ce produce în mod obișnuit leziuni superficiale și numai în mod excepțional granuloame. Cu timpul în categoria blastomicozelor au fost incluse și alte infecții micotice care produc în țesuturi reacții granulomatoase, chiar dacă parazitul se găsește sub aspect levuliform numai în leziune, în culturi luînd nu aspect filamentos (parablastomicoze), sau nu se înmulțește niciodată prin înmugurire (pseudoblastomicoze).

Clasificare. Grupul de afecțiuni incluse în categoria blastomicozelor a fost astfel clasificat de Rabello și Azulay:

— Blastomicoza adevărată (criptococcoza sau blastomicoza europeană);
— Parablastomicoze, împărțite în 4 grupe;
  — blastomicoza nord-americană (boala Gilchrist),
  — blastomicoza sud-americană (boala Lutz),
  — lobomicoza (blastomicoza cheloidiană, boala Lobo),
  — histoplasmoza;
— Pseudoblastomicoze, împărțite în 2 categorii:
  — coccidioidomicoza,
  — chromoblastomicoza.

3.10.1.1. BLASTOMICOZA ADEVĂRATĂ

1. *Definiție.* Boală infecțioasă ce poate îmbrăca aspecte acute, subacute sau cronice, interesînd de obicei organele interne și mai rar pielea, provocată de un agent fungic levuliform: Cryptococcus neoformans.

Scanned with OKEN Scanner

2. *Date generale.* Boala a fost descrisă de Busse în 1894, Buschke izolînd forma viscerală în 1895. Bureau și colab. au descris amănunțit, în 1955, toate caracterele formei cutanate.

Este o boală rară, cazuri sporadice fiind întîlnite în Europa (Franța, Anglia, R.F.G.), în Africa și Asia, frecvența ei fiind mai mare în America de Nord (S.U.A.) și America de Sud. Agentul patogen este un saprofit larg răspîndit în natură (sol, vegetale, pulberi), fiind frecvent izolat și de pe pielea animalelor și a omului. Mai este des izolat și din excrementele unor păsări (porumbei). Nu se cunoaște habitatul lui în natură și nici condițiile în care devine patogen pentru om.

La animale boala dă localizări diferite: cerebrale la cîine, pulmonare la pisică, mamare la vacă. Se pare că agentul devine patogen pentru om numai atunci cînd a pătruns într-un organism tarat, aflat într-o stare de imunodepresie accentuată, boala fiind mai frecvent întîlnită la bolnavi cu diabet afecțiuni neoplazice, după tratamente cortizonice sau cu medicamente citostatice, la bolnavi cu deficiențe imune înnăscute sau dobîndite (SIDA). Calea de pătrundere a infecției este de obicei pulmonară și numai rareori cutantaă. Nu s-a constatat trecerea infecției de la omul bolnav la cel sănătos și nici de la animal la om. Boala se întîlnește mai frecvent la adulți (între 30—60 ani), fiind rară la copii. La femei este de 2 ori mai rar întîlnită decît la bărbați.

3. *Simptomatologie.* Principala localizare a bolii este cea pulmonară, de unde poate disemina și în celelalte organe. Leziunile cutanate se întîlnesc numai la 10—20% din cazuri, cele mai multe fiind secundare diseminării hematogene și numai rareori inoculării primitive la acest nivel.

Deosebim trei forme clinice: criptococoza pulmonară, criptococoza diseminată și criptococoza cutanată.

— Criptococoza pulmonară constituie principala infecție în organism. Se manifestă ca o infecție pulmonară banală cu febră, transpirații, tuse și expectorație, de cele mai multe ori considerată o viroză. Unele forme se vindecă ușor, altele determină leziuni pulmonare ce simulează pneumonia, pleurezia sau tuberculoza.

— Criptococoza sistemică sau diseminată, reprezintă 10% din cazuri. Debutează cu o infecție pulmonară banală ce este urmată de diseminare hematogenă, cu localizări în diferite organe. Localizările cerebrale sînt cele mai frecvente (80% din cazuri) și cele mai grave, cu o mortalitate ridicată. Se mai întîlnesc localizările renale la 30% din bolnavi (abcese renale, pielonefrite, perinefrite) și osoase (la 5% din cazuri).

— Criptococoza cutanată poate fi primitivă sau secundară.

— Forma primitivă este cea mai benignă, infecția rămînînd localizată de obicei la zona de inoculare. Se manifestă inițial ca o discretă plagă posttraumatică ce nu are tendință la vindecare, luînd treptat un aspect granulomatos sau vegetant. Are o evoluție conică, vindecîndu-se greu, cu prețul unei cicatrice.

— Forma secundară îmbracă aspecte clinice diferite și se însoțește de localizări viscerale și stare generală alterată. Îmbracă următoarele aspecte clinice:

— Placarde superficiale de aspect rotund sau cu margini policiclice, cu suprafața papilomatoasă sau ulcero-crustoasă, înconjurate de un halou

Scanned with OKEN Scanner

eritemato-violaceu (fig. 3.40), care la presiune elimină o secreție sero-purulentă; este tipul superficial sau tipul *Busse-Buschke.*

— Leziuni papulo-nodulare multiple, cu centrul deprimat și margini proeminente. Uneori leziunile nodulare abcedează, elimină puroi și se transformă în ulcerații, alteori papulele iau un aspect acneiform, avînd localizare pe nas sau în jurul cavității bucale.

— Nodozități hipodermice de tip inflamator (gome), ce supurează și produc fistule prin care se elimină un lichid gelatinos, constituind *boala Curtius.* Localizările în regiunea ano-genito-fesieră imită maladia Nicolas-Favre

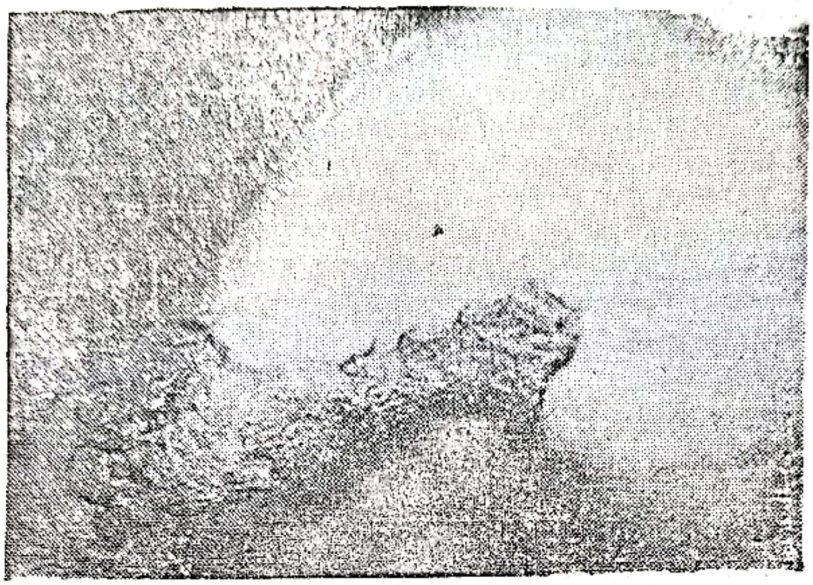


Fig. 3.40. — Blastomicoză europeană. Placarde ulcero-crustoase cu margini policiclice localizate pe braț și în axilă (după Grigoriu, Delacretaz și Borelli).

— Ulcerații cutanate, cu contur regulat sau policiclic, uneori de aspect serpiginos, cu suprafața granuloasă.

Leziunile cutanate intersează întreg tegumentul dar sînt mai frecvente la extremitatea cefalică. Pot interesa și mucoasele.

4. *Evoluție.* În general criptococoza pulmonară și forma cutanată primitivă au un prognostic bun. Forma sistemică este frecvent mortală.

Diseminările cutanate au o evoluție strîns legată de atingerile viscerale. De obicei evoluează îndelung, cu agravări și remisiuni spontane, uneori cu vindecări.

5. *Examenul histologic* arată de cele mai multe ori o reacție inflamatorie limitată, cu formarea de infiltrat granulomatos, cu prezența de epitelioide și celule gigante.

Uneori se întîlnește și necroză cazeoasă. În leziune, atît în interiorul celulelor gigante sau histiocitelor, cît și în spațiul intercelular se găsesc celule levuliforme, de aspect rotund, prezentînd la periferie o capsulă gelatinoasă iar în centru un nucleu bine delimitat de o membrană. Frecvente aceste celule au un mugure situat intracapsular. Capsula este mai bine evidențiată prin colorație cu tuș sau cu PAS.

6. *Examenul bacteriologic* direct al produselor patologice evidențiază corpusculi rotunzi, cu diametrul între 6 și 20 μ, înconjurați de o capsulă groasă de mucopolizaharide. (fig. 3.41). Prezintă forme înmugurite.

Scanned with OKEN Scanner

eritemato-violaceu (fig. 3.40), care la presiune elimină o secreție sero-purulentă; este tipul superficial sau tipul *Busse-Buschke.*

— Leziuni papulo-nodulare multiple, cu centrul deprimat și margini proeminente. Uneori leziunile nodulare abcedează, elimină puroi și se transformă în ulcerații, alteori papulele iau un aspect acneiform, avînd localizare pe nas sau în jurul cavității bucale.

— Nodozități hipodermice de tip inflamator (gome), ce supurează și produc fistule prin care se elimină un lichid gelatinos, constituind *boala Curtius.* Localizările în regiunea ano-genito-fesieră imită maladia Nicolas-Favre

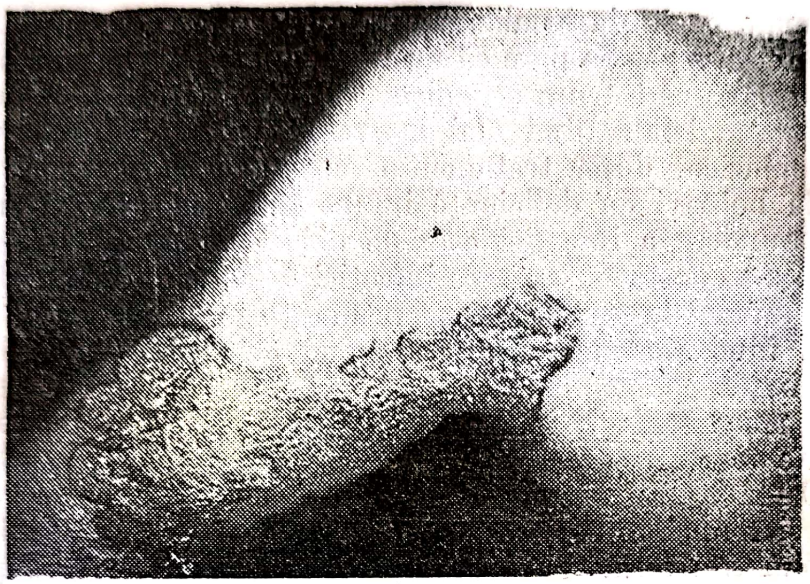


Fig. 3.40. — Blastomicoză europeană. Placarde ulcero-crustoase cu margini policiclice localizate pe braț și în axilă (după Grigoriu, Delacretaz și Borelli).

— Ulcerații cutanate, cu contur regulat sau policiclic, uneori de aspect serpiginos, cu suprafața granuloasă.

Leziunile cutanate intersează întreg tegumentul dar sînt mai frecvente la extremitatea cefalică. Pot interesa și mucoasele.

4. *Evoluție.* În general criptococoza pulmonară și forma cutanată primitivă au un prognostic bun. Forma sistemică este frecvent mortală.

Diseminările cutanate au o evoluție strîns legată de atingerile viscerale. De obicei evoluează îndelung, cu agravări și remisiuni spontane, uneori cu vindecări.

5. *Examenul histologic* arată de cele mai multe ori o reacție inflamatorie limitată, cu formarea de infiltrat granulomatos, cu prezența de epitelioide și celule gigante.

Uneori se întîlnește și necroză cazeoasă. În leziune, atît în interiorul celulelor gigante sau histiocitelor, cît și în spațiul intercelular se găsesc celule levuliforme, de aspect rotund, prezentînd la periferie o capsulă gelatinoasă iar în centru un nucleu bine delimitat de o membrană. Frecvente aceste celule au un mugure situat intracapsular. Capsula este mai bine evidențiată prin colorație cu tuș sau cu PAS.

6. *Examenul bacteriologic* direct al produselor patologice evidențiază corpusculi rotunzi, cu diametrul între 6 și 20 μ, înconjurați de o capsulă groasă de mucopolizaharide. (fig. 3.41). Prezintă forme înmugurite.

Scanned with OKEN Scanner

Pe mediul Sabouraud la 37°C, se dezvoltă în cîteva zile colonii albe-brun, din care la examenul direct se pun în evidenţă levuri separate, cîteodată şi în lanţuri sau pseudofilamente, iar celulele au întotdeauna un singur mugure localizat sub capsulă.

7. *Tratamentul* bolii este dificil. În formele grave se administrează Amfotericina B, cîte 20 mg/zi, timp de 10 săptămîni (Baer şi colab.). Mai este activă şi 5-fluorocitozina (Ancotyl) în doză zilnică de 150 mg/kg corp, în

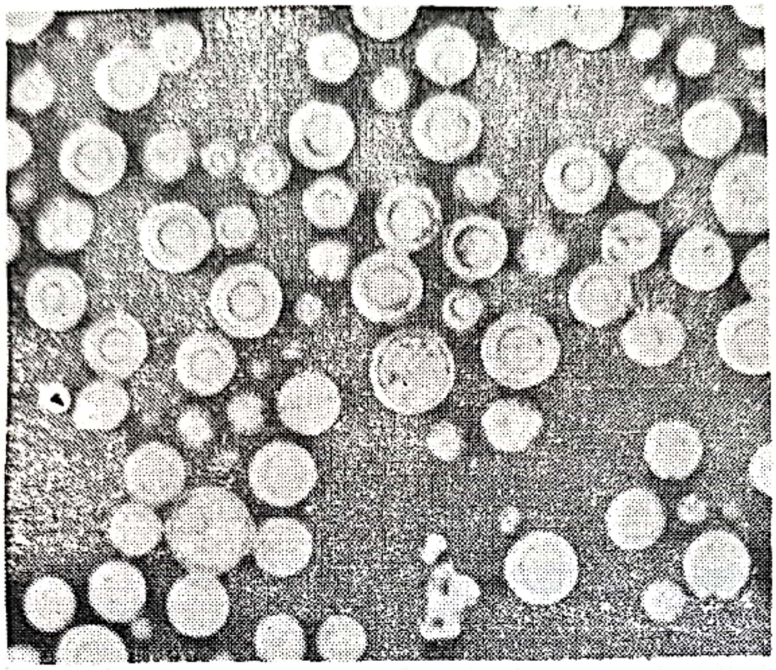


Fig. 3.41. — Cryptococcus neoformans. Examen microscopic din cultură (după Spencer Herbert)

cură de cîteva luni. Sulfonamida a dat unele rezultate favorabile. În formele cu evoluţie gravă se asociază Amfotericina B cu 5-fluorocitozina.

Mai recent, la cazurile ce evoluează pe fondul unui sindrom de imunodepresie, se utilizează cu rezultate bune: Interleukina-2, Interferonul gamma, perfuzii de măduva osoasă, plasmafereza limfocitară, factor de transfer sau extracte timice.

3.10.2. PARABLASTOMICOZE

Din această categorie fac parte: blastomicoza nord-americană, blastomicoza sud-americană, lobomicoza şi histoplasmoza.

Sînt paraziţi micotici care în ţesuturi au un aspect levuliform, iar în culturi capătă forma de filamente.

3.10.2.1. BLASTOMICOZA NORD-AMERICANĂ (boala Gilchrist, blastomicoza sistemică, boala de Chicago)

1. *Definiţie.* Afecţiune micotică, de tip granulomatos şi supurativ, determinată de Blastomyces dermatitidis, interesînd în primul rînd plămînii, de unde disemineză şi în celelalte organe printre care şi pielea.

2. *Date generale.* Boala se întîlneşte cel mai frecvent în America de Nord, Mexic, America Centrală şi Africa. Cazuri sporadice au fost semnalate

Scanned with OKEN Scanner

Pe mediul Sabouraud la 37°C, se dezvoltă în cîteva zile colonii albe-brun, din care la examenul direct se pun în evidenţă levuri separate, cîteodată şi în lanţuri sau pseudofilamente, iar celulele au întotdeauna un singur mugure localizat sub capsulă.

7. *Tratamentul* bolii este dificil. În formele grave se administrează Amfotericina B, cîte 20 mg/zi, timp de 10 săptămîni (Baer şi colab.). Mai este activă şi 5-fluorocitozina (Ancotyl) în doză zilnică de 150 mg/kg corp, în

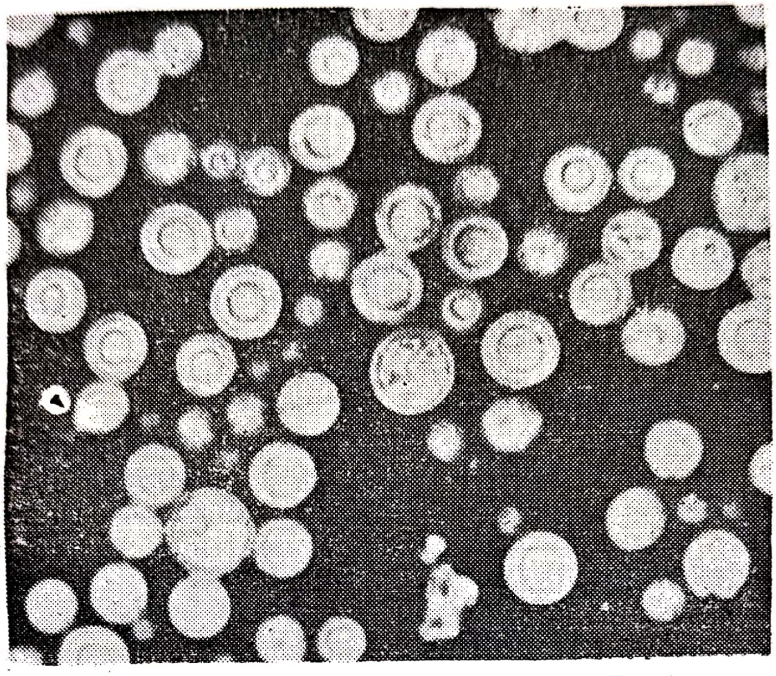


Fig. 3.41. — Cryptococcus neoformans. Examen microscopic din cultură (după Spencer Herbert)

cură de cîteva luni. Sulfonamida a dat unele rezultate favorabile. În formele cu evoluţie gravă se asociază Amfotericina B cu 5-fluorocitozina.

Mai recent, la cazurile ce evoluează pe fondul unui sindrom de imunodepresie, se utilizează cu rezultate bune: Interleukina-2, Interferonul gamma, perfuzii de măduva osoasă, plasmafereza limfocitară, factor de transfer sau extracte timice.

3.10.2. PARABLASTOMICOZE

Din această categorie fac parte: blastomicoza nord-americană, blastomicoza sud-americană, lobomicoza şi histoplasmoza.

Sînt paraziţi micotici care în ţesuturi au un aspect levuliform, iar în culturi capătă forma de filamente.

3.10.2.1. BLASTOMICOZA NORD-AMERICANĂ (boala Gilchrist, blastomicoza sistemică, boala de Chicago)

1. *Definiţie.* Afecţiune micotică, de tip granulomatos şi supurativ, determinată de Blastomyces dermatitidis, interesînd în primul rînd plămînii, de unde disemineză şi în celelalte organe printre care şi pielea.

2. *Date generale.* Boala se întîlneşte cel mai frecvent în America de Nord, Mexic, America Centrală şi Africa. Cazuri sporadice au fost semnalate

Scanned with OKEN Scanner

în America de Sud, Europa și Orientul Apropiat. A fost descrisă în 1894 de Gilchrist în S.U.A și tot el a descoperit agentul patogen în 1898.

În 1955 Wilson și Cowley au delimitat forma primitiv cutanată.

Agentul patogen, Blastomyces dermatitidis, este saprofit în natură. Se crede că rezervorul natural ar fi vegetalele, fiind izolat din sol și lemnul puterd. Cîinele face o boală asemănătoare cu a omului, cu leziuni pulmonare și cutanate.

Incidența bolii este mai mare în mediul rural, 86% din bolnavi fiind bărbați, majoritatea între 30 și 50 ani. Nu s-a dovedit contaminarea de la omul bolnav la cel sănătos și nici de la animalul bolnav la om. Contaminarea bolnavilor se face prin două modalități: pe cale pulomnară (inhalare de pulberi) și pe cale cutanată (prin intermediul unei plăgi). Incubația durează între 6 și 14 zile.

3. *Simptomatologie.* În funcție de manifestările clinice au fost descrise: blastomicoza cutanată, blastomicoza pulmonară și blastomicoza diseminată.

— *Blastomicoza cutanată primară* (dermatita blastomicozică), apare în urma infectării pielii cu ocazia unei plăgi prin care a pătruns parazitul. În afară de populția rurală, această formă se mai poate întîlni la experimentatorii de laborator sau la anatomo-patologi.

La locul infecției apare „șancrul de inoculare" sub forma unei plăci eritematoase și indurative, asociată cu limfangită secundară și limfadenopatie satelită. Placa inițială se transformă într-o nodozitate ce apoi se ramolește și se fistulizează, eliminînd un lichid purulent fetid ce prezintă pe alocuri striuri sanghinolente.

Alteori, după ce s-a ulcerat, placa se extinde la periferie, centrul devenind uscat și atrofic iar marginea proeminentă, de culoare roșie-violacee, cu aspect papilomatos sau verucos, luînd un contur geografic sau arciform.

Sînt și cazuri unde pe traiectul limfangitei secundare se dezvoltă noi noduli, boala căpătînd un aspect asemănător sporotrichozei.

De cele mai multe ori forma cutanată primitivă se vindecă în mod spontan și numai rare cazuri disemineză.

— *Blastomicoza cutanată cronică* constituie 60% din cazuri, fiind forma clinică cea mai frecventă. Modul de apariție al leziunilor poate fi prin diseminare de la un focar pulmonar sau inoculare exogenă. Aspectul clinic al leziunilor este polimorf:

— Nodul subcutanat, nepruriginos și nedureros, care se extinde lent, luînd aspecte diferite.

— Plăci circumscrise papulo-verucoase, bine delimitate, de mărimi și forme variate;

— Placarde papilomatoase, cu diametrul de 5—15 cm, cu margini bine delimitate și contur policiclic sau serpinginos, de culoare roșie-violacee, cu suprafața vegetantă sau verucoasă, alteori presărată de proemienețe keratozice înconjurate de fisuri prin care, la presiune, se elimină puroi;

— Placarde cu centrul atrofocicatriceal și marginile proeminente și roșii, uneori cu leziuni pustuloase sau acneiforme (acestea fiind deseori dispuse sub formă de segment de cerc)

— Leziuni de tip pseudo-sporotrichozic, cu noduli supurativi dispuși pe traiectul vaselor limfatice.

— *Forma pulmonară* se contractează prin inhalarea de pulberi contaminate și se manifestă ca o infecție pulmonară acută fiind însoțită de febră,

Scanned with OKEN Scanner

tuse, transpiraţii, expectoraţii muco-purulente sau sanghinolente etc., simulînd o tuberculoză, mai ales atunci cînd apar infiltrate, condensări, revărsate pleurale sau escavări.'

— *Blastomicoza generalizată* apare în urma diseminării hematogene. Pot fi afectate diverse organe: pielea, oasele, encefalul, mucoasele, etc., însoţindu-se de febră, astenie, inapetenţă, scădere ponderală, urmată de deces în 90% din cazuri, în special prin diseminare cerebrală. În cadrul diseminării pielea este frecvent afectată apărînd leziuni simetrice, localizate mai ales pe trunchi, iniţial sub formă de infiltrate sau gome subcutanate ce abcedează şi elimină puroi, după care se formează ulceraţii ce capătă curînd un aspect vegetant.

Deseori leziunile se extind excentric luînd un aspect crateriform. Sînt şi cazuri ce se vindecă complet, lăsînd local cicatrici întinse.

4. *Examenul histologic* efectuat din leziunile cutanate arată la nivelul epidermului, o hiperplazie pseudo-epiteliomatoasă. În derm se găseşte un infiltrat granulomatos, cu prezenţa de celule epitelioide şi gigante, acestea conţinînd în interiorul lor celule levurice rotunde, cu o membrană cu dublu contur care prezintă frecvent înmuguriri.

Deseori în derm se mai întîlnesc abcese formate din polinucleare.

5. *Examenul micologic* direct din produsele patologice (puroi, spută, LCR) pune în evidenţă celule levurice, cu diametrul de 8—10 μ, cu pereţi groşi. ce simulează o dublă membrană şi cu înmuguriri frecvente.

Fig. 3.42. — Blastomicoză nord-americană. Examen microscopic din cultură (după Grigoriu, Delacretaz şi Borelli).

Cultura pe mediul Sabouraud duce, după 4 săptămîni, la dezvoltarea unor colonii rotunde, cu pliuri radiare, de culoare albă, cu suprafaţa pufoasă. Mai tîrziu coloniile iau o culoare maronie sau galbenă. Examenul microscopic din cultură arată filamente septate, cu ramificaţii (fig. 3.42) şi formarea de colonii rotunde sau ovale, cu suprafaţa netedă. Trecerea culturii pe un mediu cu agar duce la dezvoltarea de celule levuliforme.

Reacţia la blastomicină este pozitivă dar puţin fidelă iar testele serologice sînt rar utilizate în diagnosticul acestei boli.

Scanned with OKEN Scanner

6. *Tratamentul* este dificil. Pînă de curînd tratamentul de elecţie era cel cu Iodură de potasiu avînd indicaţie la persoanele cu IDR pozitiv. Se administrează iniţial sub formă de soluţie saturată de 3 ori pezi cîte 3 picături. Se creşte cu o picătură pe zi pînă se ajunge la 3 × 100 picături, apoi se reia cura de la început. În cazul că reacţia este intens pozitivă se face mai întîi o desensibilizare cu blastomicină, după care se dă Iodura de potasiu, ajungîndu-se numai pînă la 3× 20 picături, după care se repetă.

Diaminele aromatice au fost utilizate încă din 1950 (Stilbamidina), dovedindu-se eficace numai în cazurile cu IDR pozitiv. Se administrează sub formă de perfuzii i.v., între 50—250 mg/zi, doza totală fiind de 8 g.

Amfotericina B este tratamentul de elecţie. Se începe cu perfuzii de 0,1 mg/kg corp, în perfuzie lentă (ce durează 8—10 ore) o dată la 2 zile. Se creşte progresiv doza pînă la 1 mg/kg corp, tratamentul durînd mai multe luni, obţinîndu-se rezultate bune.

Metodele chirurgicale se utilizează frecvent şi constau în deschiderea colecţiilor abcedate, excizia şi grefarea leziunilor ulcerative sau cicatricelor inestetice.

3.10.2.2. BLASTOMICOZA SUD-AMERICANĂ (paracoccidioidomicoza)

1. *Definiţie*. Infecţie micotică profundă, de tip granulomatos, provocată de Paracoccidioides brasiliensis, afectînd cu predilecţie pielea, mucoasele şi ganglionii şi mai rar organele interne.

2. *Date generale*. Boala a fost descrisă de Lutz în 1908, parazitul fiind izolat prin culturi de Spendore în 1912.

Este răspîndită în America de Sud şi America Centrală, cazuri mai rare fiind semnalate şi în partea meridională a Americii de Nord.

Aria ei de răspîndire se limitează între paralela 30 latitudine sudică şi paralela 34 latitudine nordică. Cel mai frecvent se întîlneşte în Brazilia. Nu se întîlneşte pe celelalte continente.

Se admite că agentul patogen ar fi saprofit pe plante sau în sol, dar sursa de infecţie nu este cunoscută. Din mediul ambiant, parazitul pătrunde în organism pe cale cutanată, intestinală sau pulmonară.

Boala se întîlneşte mai frecvent la bărbaţii adulţi (între 20—50 ani) şi mai rar la femei (50 de bărbaţi la o femeie).

Se întîlneşte mai ales în mediul rural.

3. *Simptomatologie*. În funcţie de localizarea leziunilor au fost descrise trei forme ciclice: cutaneo-mucoasă, ganglionară şi viscerală.

—*Forma cutaneo-mucoasă*. Localizarea *mucoasă* este cea mai frecventă, mai ales cea buco-nazo-faringiană. Debutează ca o leziune bucală (granulom gingival) sau nazală (ulceraţii ale foselor nazale), care se extinde lent, luînd aspectul unor ulceraţii cu contur geografic. (Fig. 3.43). În formele grave îmbracă tabloul unei stomatite difuze, însoţite de sialoree şi disfagie. Cu timpul suprafaţa ulceraţiei devine vegetantă (stomatita muriformă Pupo) iar gingiile devin tumefaite, exulcerate sau papilomatoase. Uneori leziunile se pot extinde şi la faringe, provocînd leziuni importante interesînd amigdalele, epiglota şi laringele. cu mutilaţii grave şi tulburări de vorbire şi deglutiţie.

Scanned with OKEN Scanner

De pe mucoasa bucală leziunile se pot extinde şi la buze şi bărbie, cu edem infiltrativ, dur şi violaceu. Se mai întîlnesc şi leziuni ale conjunctivelor. Adenopatia regională se asociază de regulă leziunilor localizate pe mucoase şi deseori abcedează, fistulizează şi produce leziuni cutanate în zona respectivă. Se întîlneşte deseori alterarea stării generale cu inapetenţă, astenie, scădere în greutate.

Localizarea cutanată apare fie prin extinderea leziunilor situate iniţial pe mucoase, fie prin inocularea primitivă sau diseminare hematogenă de la un focar pulmonar.

Aspectul clinic al leziunilor este polimorf şi fără caractere patognomonice. Iniţial au aspect papulos, papluo-tuberos sau ulceros.

Sînt şi cazuri cu aspect lupoid. Aceste leziuni evoluează şi progresiv devin papilomatoase, vegetante sau keratozice. În cazul diseminării hematologice se întîlnesc şi leziuni nodulare hipodermice care evoluează către abcedare (la fel ca gomele), fistulizează şi produc ulceraţii cutanate înconjurate de proeminenţe papulo-verucoase.

Cele mai frecvente localizări ale leziunilor cutanate sînt pe faţă şi mai rar pe trunchi sau membre.

Plantele şi palmele nu sînt niciodată afectate.

Fig. 3.43. — Blastomicoză sud-americană. Formă cutaneomucoasă cu papilomatoză şi verucozităţi (după Grigoriu, Delacretaz şi Borelli).

— *Localizarea ganglionară* este frecventă, ganglionii putînd fi interesaţi în mod secundar unor leziuni cutanate pe calea diseminării limfatice, dar şi pe cale hematogenă, plecînd de la leziuni pulmonare sau cutaneo-mucoase situate la distanţă. Pot fi afectaţi ganglioni izolaţi (forma pseudo-hodgkiniană) sau se pot asocia cu prezenţa unor trasee limfatice inflamatorii (forma limfangitică). Mai ades sînt interesaţi ganglionii din regiunea cervicală, unde dau aspectul de „gît proconsular". Majoritatea acestor ganglioni au evoluţia unei gome ajungînd la supuraţie şi fistulizare, cu eliminarea unui puroi galben-vîscos. Uneori apare şi o periadenită, cu extinderea infecţiei la ganglionii învecinaţi. Ganglionii profunzi pot fi şi ei afectaţi şi deseori abcedează în organele interne, cu consecinţe grave.

— *Forma pulmonară* este frecvent întîlnită, constituind 50—80% din cazuri. Îmbracă iniţial tabloul unei infecţii acute a căilor respiratorii ce trece lent spre cronicizare, cu aspect clinic şi radiologic asemănător tuberculozei.

— *Forma diseminată.* Din plămîni boala poate disemina în alte organe interne luînd un aspect grav. Sînt interesate în aceste forme: sistemul nervos, tubul digestiv, ficatul, splina, glandele endocrine, oasele, articulaţiile etc. Frecvent formele cutnaeo-mucoase se asociază cu forme viscerale.

Scanned with OKEN Scanner

De pe mucoasa bucală leziunile se pot extinde şi la buze şi bărbie, cu edem infiltrativ, dur şi violaceu. Se mai întîlnesc şi leziuni ale conjunctivelor. Adenopatia regională se asociază de regulă leziunilor localizate pe mucoase şi deseori abcedează, fistulizează şi produce leziuni cutanate în zona respectivă. Se întîlneşte deseori alterarea stării generale cu inapetenţă, astenie, scădere în greutate.

Localizarea cutanată apare fie prin extinderea leziunilor situate iniţial pe mucoase, fie prin inocularea primitivă sau diseminare hematogenă de la un focar pulmonar.

Aspectul clinic al leziunilor este polimorf şi fără caractere patognomonice. Iniţial au aspect papulos, papluo-tuberos sau ulceros.

Sînt şi cazuri cu aspect lupoid. Aceste leziuni evoluează şi progresiv devin papilomatoase, vegetante sau keratozice. În cazul diseminării hematologice se întîlnesc şi leziuni nodulare hipodermice care evoluează către abcedare (la fel ca gomele), fistulizează şi produc ulceraţii cutanate înconjurate de proeminenţe papulo-verucoase.

Cele mai frecvente localizări ale leziunilor cutanate sînt pe faţă şi mai rar pe trunchi sau membre.

Plantele şi palmele nu sînt niciodată afectate.

Fig. 3.43. — Blastomicoză sud-americană. Formă cutaneomucoasă cu papilomatoză şi verucozităţi (după Grigoriu, Delacretaz şi Borelli).

— *Localizarea ganglionară* este frecventă, ganglionii putînd fi interesaţi în mod secundar unor leziuni cutanate pe calea diseminării limfatice, dar şi pe cale hematogenă, plecînd de la leziuni pulmonare sau cutaneo-mucoase situate la distanţă. Pot fi afectaţi ganglioni izolaţi (forma pseudo-hodgkiniană) sau se pot asocia cu prezenţa unor trasee limfatice inflamatorii (forma limfangitică). Mai ades sînt interesaţi ganglionii din regiunea cervicală, unde dau aspectul de „gît proconsular". Majoritatea acestor ganglioni au evoluţia unei gome ajungînd la supuraţie şi fistulizare, cu eliminarea unui puroi galben-vîscos. Uneori apare şi o periadenită, cu extinderea infecţiei la ganglionii învecinaţi. Ganglionii profunzi pot fi şi ei afectaţi şi deseori abcedează în organele interne, cu consecinţe grave.

— *Forma pulmonară* este frecvent întîlnită, constituind 50—80% din cazuri. Îmbracă iniţial tabloul unei infecţii acute a căilor respiratorii ce trece lent spre cronicizare, cu aspect clinic şi radiologic asemănător tuberculozei.

— *Forma diseminată.* Din plămîni boala poate disemina în alte organe interne luînd un aspect grav. Sînt interesate în aceste forme: sistemul nervos, tubul digestiv, ficatul, splina, glandele endocrine, oasele, articulaţiile etc. Frecvent formele cutnaeo-mucoase se asociază cu forme viscerale.

4. *Evoluția* în forma diseminată este gravă, în cea pulmonară moartea survine în cîteva luni, în forma cutaneo-mucoasă în cîțiva ani.

Formele de vindecare spontană sînt rareori întîlnite.

5. *Examenul histologic* arată la nivelul epidermului o hiperplazie epitelială cu hiperkeratoză, spongioză, exocitoză și deseori microabcese cu poli-

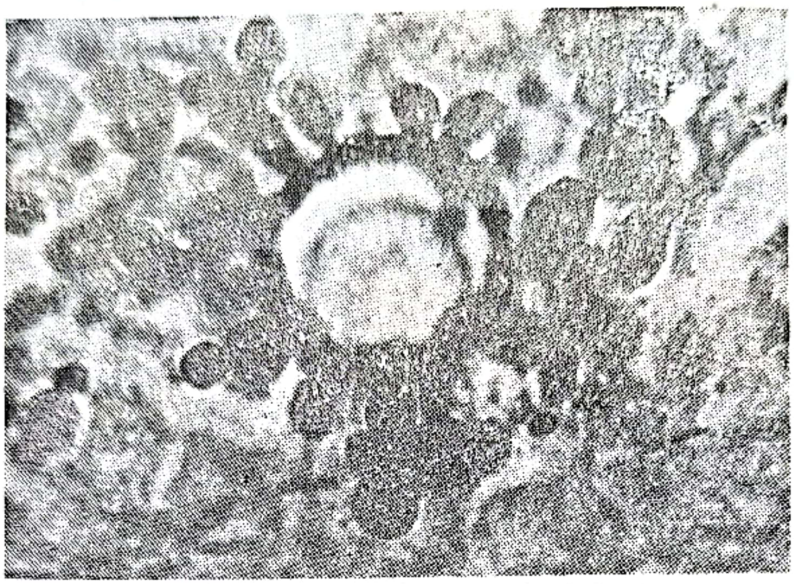


Fig. 3.44. — Paracoccidioides braziliensis Element fungic tipic în formă de „roata timonierului" (după Grigoriu, Delacretaz și Borelli).

nuclare. În derm se găsește o reacție granulomatoasă cu celule gigante, care au fagocitat celule levurice. Pe alocuri se formează abcese cu neutrofile. La coloratia PAS cu Gömöri se evidențiază celule levurice, cu dublu contur, așezate deseori în lanțuri cu înmuguriri frecvente.

6. *Examenul micologic* direct arată celule levurice sferice, cu dublu contur avînd diametrul între 5 și 30 μ, cu numeroase înmuguriri (fig. 3.44). așezate radiar, (aspect asemănător cu roata timonierului). În culturi pentru micoze se dezvoltă în 15—30 zile colonii albicioase și glabre.

Examenul micologic din cultură evidențiază numeroase filamente fine, avînd aleurii sesile. Cultura pe medii cu agar face însă să apară colonii de celule levurice.

Testele cutanate cu paracoccidioidină sînt pozitive dar nespecifice, existînd reacții încrucișate cu histoplasmina.

Reacția de fixare a complementului este pozitivă la 80% din cazuri. Testul de imunodifuziune ar avea valoare mai mare decît R.F.C.

7. *Tratamentul* cu Amfotericină B este foarte activ dar toxic și dificil de aplicat, durata unei cure fiind între 45 și 70 zile.

Sulfamidele, în special sulfamethoxypyridazina, în doză de 500 mg/zi (pînă la 4 g/săptămînă) dă rezultate bune, cura durînd 2—3 ani.

Miconazolul se administrează pe cale i.v. 600—1 400 mg/zi repartizat în 2 prize; este recomandat în formele diseminate. În formele localizate se poate utiliza și pe cale orală — 2 g/zi.

Scanned with OKEN Scanner

4. *Evoluția* în forma diseminată este gravă, în cea pulmonară moartea survine în cîteva luni, în forma cutaneo-mucoasă în cîțiva ani.

Formele de vindecare spontană sînt rareori întîlnite.

5. *Examenul histologic* arată la nivelul epidermului o hiperplazie epitelială cu hiperkeratoză, spongioză, exocitoză și deseori microabcese cu poli-

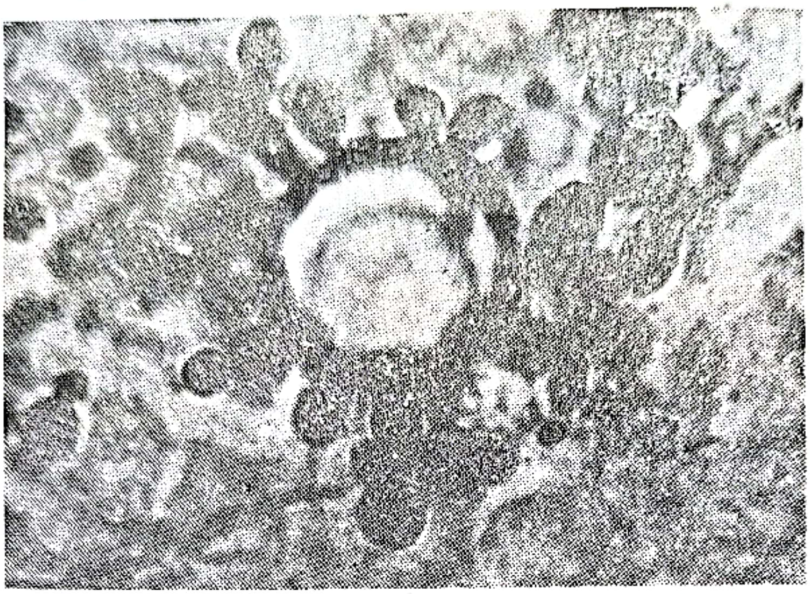


Fig. 3.44. — Paracoccidioides braziliensis Element fungic tipic în formă de „roata timonierului" (după Grigoriu, Delacretaz și Borelli).

nuclare. În derm se găsește o reacție granulomatoasă cu celule gigante, care au fagocitat celule levurice. Pe alocuri se formează abcese cu neutrofile. La coloratia PAS cu Gömöri se evidențiază celule levurice, cu dublu contur, așezate deseori în lanțuri cu înmuguriri frecvente.

6. *Examenul micologic* direct arată celule levurice sferice, cu dublu contur avînd diametrul între 5 și 30 μ, cu numeroase înmuguriri (fig. 3.44). așezate radiar, (aspect asemănător cu roata timonierului). În culturi pentru micoze se dezvoltă în 15—30 zile colonii albicioase și glabre.

Examenul micologic din cultură evidențiază numeroase filamente fine, avînd aleurii sesile. Cultura pe medii cu agar face însă să apară colonii de celule levurice.

Testele cutanate cu paracoccidioidină sînt pozitive dar nespecifice, existînd reacții încrucișate cu histoplasmina.

Reacția de fixare a complementului este pozitivă la 80% din cazuri. Testul de imunodifuziune ar avea valoare mai mare decît R.F.C.

7. *Tratamentul* cu Amfotericină B este foarte activ dar toxic și dificil de aplicat, durata unei cure fiind între 45 și 70 zile.

Sulfamidele, în special sulfamethoxypyridazina, în doză de 500 mg/zi (pînă la 4 g/săptămînă) dă rezultate bune, cura durînd 2—3 ani.

Miconazolul se administrează pe cale i.v. 600—1 400 mg/zi repartizat în 2 prize; este recomandat în formele diseminate. În formele localizate se poate utiliza și pe cale orală — 2 g/zi.

Scanned with OKEN Scanner

Ketoconazolul, în doză de 20—30 mg/kg corp și Econazolul, în doză de 10—15 mg/zi, în trei prize, se administrează în cură îndelungată, ce poate ajunge la 2—3 ani, cu rezultate din cele mai bune.

Fig. 3.45. — Lobomicoză. Leziuni hipertrofice, fibroase, bine delimitate, evocînd un cheloid (după Grigoriu, Delacretaz și Borelli).

3.10.2.3. LOBOMICOZA

1. *Definiție.* Afecțiune micologică caracterizată prin apariția unor leziuni conjunctivo-hipertrofice de tip cheloidian ce rămîn cantonate în zona afectată, fiind produse de agentul patogen Loboa loboi (lobomyces loboi).

2. *Date generale.* Boala a fost descrisă de Lobo în 1931 în Brazilia, unde este endemică. Se mai întîlnește în Costa Rica, Venezuela, Mexic, Panama, Surinam, Guyana franceză și coasta estică a peninsulei Florida.

Există o formă de apă dulce, întîlnită între paralela 13 latitudine sudică și paralela 17 latitudine nordică, și o formă a zonei maritime, întîlnită de la paralela 28 latitudine sudică la paralela 28 latitudine nordică. Nu se cunoaște starea saprofitică a agentului.

Se presupune că infecția se petrece cu ocazia unei plăgi cutanate în care agentul pătrunde și se dezvoltă foarte încet. Boala se întîlnește mai ales la bărbați (de 8 ori mai frecvent ca la femei), vîrsta cea mai afectată fiind între 30 și 40 de ani. Este vorba de persoane care vin frecvent în contact cu apa (mineri, pescari, culegători de cauciuc, lucrători în orezării).

3. *Simptomatologie.* Afecțiunea debutează ca o mică papulă sau nodul, de culoare pielii normale, roză, cenușie, sau maron deschis.

Nodozitatea se extinde lent formînd un placard polilobat, care prin creștere capătă aspectul unei tumori voluminoase, de consistență fermă, renitentă inițial, apoi fibroasă, evocînd un cheloid (fig. 3.45). Deseori leziunile abcedează, eliminînd un lichid vîscos, din care se izolează agentul patogen. Sînt și forme la care leziunile au aspectul unor plăci rotunde sau ovalare, cu marginile proeminente. Prin autoinoculare (scărpinat), sau pe cale lim-

Scanned with OKEN Scanner

Ketoconazolul, în doză de 20—30 mg/kg corp şi Econazolul, în doză de 10—15 mg/zi, în trei prize, se administrează în cură îndelungată, ce poate ajunge la 2—3 ani, cu rezultate din cele mai bune.

Fig. 3.45. — Lobomicoză. Leziuni hipertrofice, fibroase, bine delimitate, evocînd un cheloid (după Grigoriu, Delacretaz şi Borelli).

3.10.2.3. LOBOMICOZA

1. *Definiţie.* Afecţiune micologică caracterizată prin apariţia unor leziuni conjunctivo-hipertrofice de tip cheloidian ce rămîn cantonate în zona afectată, fiind produse de agentul patogen Loboa loboi (lobomyces loboi).

2. *Date generale.* Boala a fost descrisă de Lobo în 1931 în Brazilia, unde este endemică. Se mai întîlneşte în Costa Rica, Venezuela, Mexic, Panama, Surinam, Guyana franceză şi coasta estică a peninsulei Florida.

Există o formă de apă dulce, întîlnită între paralela 13 latitudine sudică şi paralela 17 latitudine nordică, şi o formă a zonei maritime, întîlnită de la paralela 28 latitudine sudică la paralela 28 latitudine nordică. Nu se cunoaşte starea saprofitică a agentului.

Se presupune că infecţia se petrece cu ocazia unei plăgi cutanate în care agentul pătrunde şi se dezvoltă foarte încet. Boala se întîlneşte mai ales la bărbaţi (de 8 ori mai frecvent ca la femei), vîrsta cea mai afectată fiind între 30 şi 40 de ani. Este vorba de persoane care vin frecvent în contact cu apa (mineri, pescari, culegători de cauciuc, lucrători în orezării).

3. *Simptomatologie.* Afecţiunea debutează ca o mică papulă sau nodul, de culoare pielii normale, roză, cenuşie, sau maron deschis.

Nodozitatea se extinde lent formînd un placard polilobat, care prin creştere capătă aspectul unei tumori voluminoase, de consistenţă fermă, renitentă iniţial, apoi fibroasă, evocînd un cheloid (fig. 3.45). Deseori leziunile abcedează, eliminînd un lichid vîscos, din care se izolează agentul patogen. Sînt şi forme la care leziunile au aspectul unor plăci rotunde sau ovalare, cu marginile proeminente. Prin autoinoculare (scărpinat), sau pe cale lim-

Scanned with OKEN Scanner

fatică, se produce diseminarea infecției, unii bolnavi putînd prezenta zeci de tumorete pseudocheloidiene.

Nu apar niciodată adenopatii. Leziunile sînt moderat pruriginoase. Ele au localizare pe părțile descoperite: membre inferioare, mîini, brațe, față.

4. *Evoluția* este în general bună, fără a periclita viața, dar cu persistența leziunilor vreme îndelungată.

5. *Examenul histopatologic* arată, sub un epiderm paracheratozic la nivelul dermului fibre conjunctive hropertrofice și parțial hialinizate între care se găsesc infiltrate celulare de tip granulomatos.

În celulele gigante și în histiocite se observă numeroase formațiuni rotunde, cu dublu contur, (fig. 3.46) adesea burgeonate, unele situate intra-

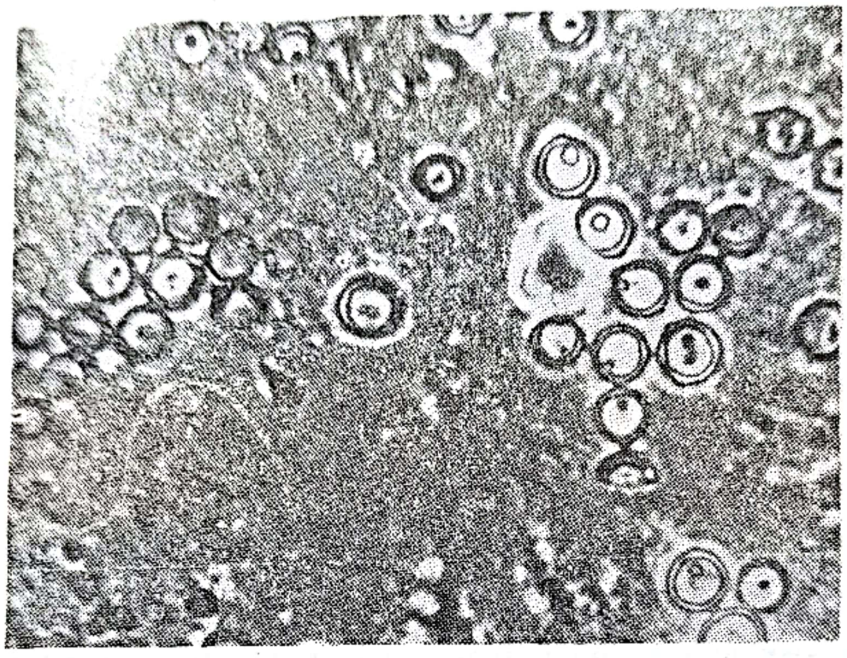


Fig. 3.46. — Loboa loboi. La examenul microscopic apar numeroase celule cu dublu contur (după Spencer Herbert).

celular, altele în afara celulelor. Elementele fungice apar mai evidente după coloratia PAS cu Gömöri. Celulele sînt frecvent așezate sub formă de „șirag de mătănii" (fig. 3.47).

Nu s-a putut pînă în prezent să se cultive agentul patogen pe medii de cultură și nici nu s-a reușit inocularea la animale de laborator.

6. *Tratamentul* este dificil căci numai 5-fluorocitozina și clofazimina dau unele rezultate favorabile. Pentru elementele mari, inestetice sau jenante se face exereza chirurgicală sau electrocauterizarea.

3.10.2.4. HISTOPLASMOZA

Este o boală provocată de un parazit micotic dismorfic, care se prezintă ca levuliform în țesuturi și sub formă de filamente în culturi, patogen atît la om cît și la animale. Există două tipuri de histoplasme: H. capsulatum, care determină la om histoplasmoza americană și H. duboisii, care produce histoplasmoza africană. Dacă cele două specii de histoplasme se deosebesc

Scanned with OKEN Scanner

fatică, se produce diseminarea infecției, unii bolnavi putînd prezenta zeci de tumorete pseudocheloidiene.

Nu apar niciodată adenopatii. Leziunile sînt moderat pruriginoase. Ele au localizare pe părțile descoperite: membre inferioare, mîini, brațe, față.

4. *Evoluția* este în general bună, fără a periclita viața, dar cu persistența leziunilor vreme îndelungată.

5. *Examenul histopatologic* arată, sub un epiderm paracheratozic la nivelul dermului fibre conjunctive hropertrofice și parțial hialinizate între care se găsesc infiltrate celulare de tip granulomatos.

În celulele gigante și în histiocite se observă numeroase formațiuni rotunde, cu dublu contur, (fig. 3.46) adesea burgeonate, unele situate intra-

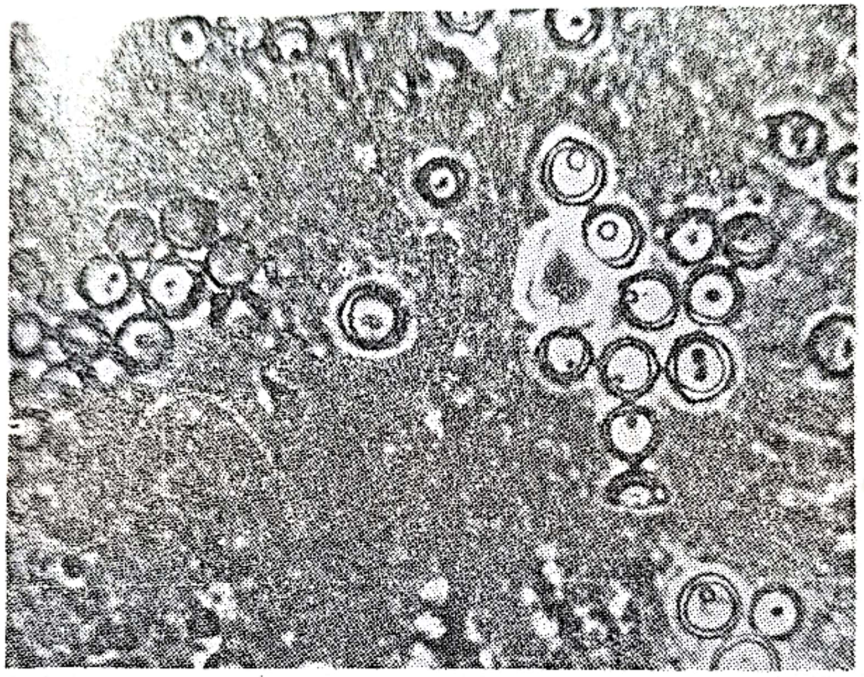


Fig. 3.46. — Loboa loboi. La examenul microscopic apar numeroase celule cu dublu contur (după Spencer Herbert).

celular, altele în afara celulelor. Elementele fungice apar mai evidente după coloratia PAS cu Gömöri. Celulele sînt frecvent așezate sub formă de „șirag de mătănii“ (fig. 3.47).

Nu s-a putut pînă în prezent să se cultive agentul patogen pe medii de cultură și nici nu s-a reușit inocularea la animale de laborator.

6. *Tratamentul* este dificil căci numai 5-fluorocitozina și clofazimina dau unele rezultate favorabile. Pentru elementele mari, inestetice sau jenante se face exereza chirurgicală sau electrocauterizarea.

3.10.2.4. HISTOPLASMOZA

Este o boală provocată de un parazit micotic dismorfic, care se prezintă ca levuliform în țesuturi și sub formă de filamente în culturi, patogen atît la om cît și la animale. Există două tipuri de histoplasme: H. capsulatum, care determină la om histoplasmoza americană și H. duboisii, care produce histoplasmoza africană. Dacă cele două specii de histoplasme se deosebesc

Scanned with OKEN Scanner

morfologic una de alta şi cele două tipuri de histoplasmoze au tablouri clinice diferite. La cea americană predomină leziunile viscerale iar la cea africană au o dominantă clinică determinările cutanate şi ganglionare.

Histoplasmoza Americana (*Boala Darling*, *histoplasmoza clasică*, *citomicoza reticuloendotelială*, *histoplasmoza cu levuri mici*)

1. *Definiţie.* Este o afecţiune micotică de tip granulomatos determinată de Histoplasma capsulatum, parazit ce se localizează mai ales în organele interne bogate în ţesut reticuloendotelial, dar care poate interesa şi pielea.

Fig. 3.47. — Loboa loboi. În cultură elementele fungice se dispun sub formă de „şirag de mătănii" (după Spencer Herbert)

2. *Date generale.* Întîlnită mai frecvent în SUA (unde ar afecta 200.000 persoane pe an), în America de Sud şi America Centrală. Cazuri sporadice au fost descrise şi în Africa, Asia, Australia, Oceania şi Europa (inclusiv în ţara noastră).

Boala a fost descrisă de Darling în 1906, iar în 1934 Mc Monbreune a descoperit agentul cauzal. În 1949 Emmons a arătat că sursa de contaminare este solul, unde ajunge pe mai multe căi, una dintre ele fiind excrementele păsărilor (pui de găină, porumbei) sau ale unor animale (lilieci, cîini, pisici şi şobolani, oaie, cal, vacă, etc) ce pot face forme grave de boală sau infecţii asimptomatice. Nu s-a putut dovedi contaminarea directă a omului de la animalul bolnav şi nici invers. Atît omul cît şi animalele se infectează prin inhalarea prafului contaminat de spori, dar există şi cazuri cu cale de pătrundere digestivă sau cutanată. Frecvent s-a putut constata că omul se poate infecta de la păsările de curte (prin curăţirea cotețelor) sau de la lilieci (speologi sau turişti ce au pătruns în peşteri).

Perioada de incubaţie la om este de la cîteva zile pînă la 6 luni. În 90—95% din cazuri omul face o infecţie asimptomatică manifestată numai prin IDR pozitivă la histoplasmină.

Scanned with OKEN Scanner

morfologic una de alta și cele două tipuri de histoplasmoze au tablouri clinice diferite. La cea americană predomină leziunile viscerale iar la cea africană au o dominantă clinică determinările cutanate și ganglionare.

Histoplasmoza Americana (*Boala Darling*, *histoplasmoza clasică*, *citomicoza reticuloendotelială*, *histoplasmoza cu levuri mici*)

1. *Definiție.* Este o afecțiune micotică de tip granulomatos determinată de Histoplasma capsulatum, parazit ce se localizează mai ales în organele interne bogate în țesut reticuloendotelial, dar care poate interesa și pielea.

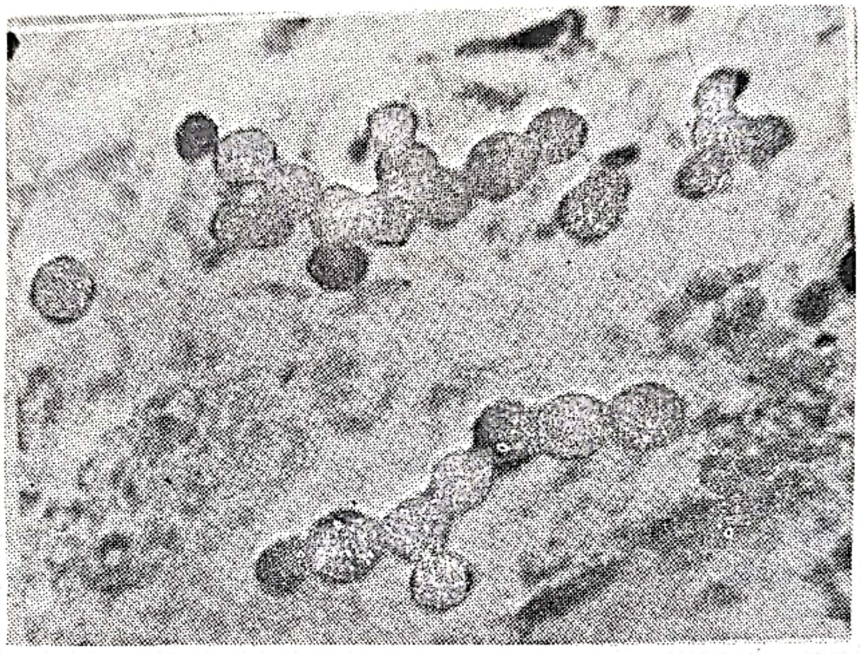


Fig. 3.47. — Loboa loboi. În cultură elementele fungice se dispun sub formă de „șirag de mătănii" (după Spencer Herbert)

2. *Date generale.* Întîlnită mai frecvent în SUA (unde ar afecta 200.000 persoane pe an), în America de Sud și America Centrală. Cazuri sporadice au fost descrise și în Africa, Asia, Australia, Oceania și Europa (inclusiv în țara noastră).

Boala a fost descrisă de Darling în 1906, iar în 1934 Mc Monbreune a descoperit agentul cauzal. În 1949 Emmons a arătat că sursa de contaminare este solul, unde ajunge pe mai multe căi, una dintre ele fiind excrementele păsărilor (pui de găină, porumbei) sau ale unor animale (lilieci, cîini, pisici și șobolani, oaie, cal, vacă, etc) ce pot face forme grave de boală sau infecții asimptomatice. Nu s-a putut dovedi contaminarea directă a omului de la animalul bolnav și nici invers. Atît omul cît și animalele se infectează prin inhalarea prafului contaminat de spori, dar există și cazuri cu cale de pătrundere digestivă sau cutanată. Frecvent s-a putut constata că omul se poate infecta de la păsările de curte (prin curățirea cotețelor) sau de la lilieci (speologi sau turiști ce au pătruns în peșteri).

Perioada de incubație la om este de la cîteva zile pînă la 6 luni. În 90—95% din cazuri omul face o infecție asimptomatică manifestată numai prin IDR pozitivă la histoplasmină.

Scanned with OKEN Scanner

3. *Simptomatologie.* Formele simptomatice ale infecției îmbracă multiple aspecte clinice: forma pulmonară acută, forma acută diseminată, forma cronică diseminată și forma cutaneo-mucoasă.

— *Forma acută pulmonară* (histoplasmoza de primo-infecție sau histoplasmoza primară) este cea mai frecventă formă clinică, primele simptome apărînd de la cîteva săptămîni pînă la 6 luni de la inocularea parazitului. Se manifestă ca o infecție acută a căilor respiratorii, cu febră, tuse, transpirații nocturne, scădere în greutate.

Examenul radiologic depistează diverse infiltrate sau reacții pulmonare. Sînt și unele cazuri la care nodulii confluează între ei și apoi se produce o necroză cazeoasă cu formare de caverne și cicatrizări fibroase.

În cursul evoluției formei acute pulmonare la nivelul pielii pot apare erupții de tipul eritemului nodos sau a eritemului polimorf, acestea fiind produse prin sensibilizare la agentul patogen.

— *Forma acută diseminată* este rar întîlnită (1% din infecțiile pulmonare). Aici primo-infecția ia un aspect grav simulînd o tuberculoză evolutivă. La simptomele pulmonare se asociază diseminări în organele interne bogate în țesut reticulo-histiocitar (ficat, splină, ganglioni limfatici, măduvă osoasă, intestin etc.) unde apar reacții granulomatoase nodulare, hipertrofieri sau ulcerații. În cursul diseminării apar și leziuni cutaneo-mucoase sub forma unor ulcerații infiltrative, cu structura granulomatoasă. Starea generală a bolnavului este profund alterată și se ajunge frecvent la exitus.

— *Forma cronică diseminată* este deasemeni rar întîlnită.

Se manifestă cu o simptomatologie frustă. De la o localizare pulmonară latentă se pot produce diseminări în organele interne și piele, cu exacerbarea simptomelor în timpul diseminării. Pe tegumente și mucoase putem întîlni la acești bolnavi leziuni ulceroase ale nasului, buzelor și gurii, precum și leziuni de tipul balanitei sau balano-postitei. Pot apare hepato-splenomegalii, adenopatii, leziuni osoase, ulcerații intestinale, leziuni cerebrale, etc. Prognosticul este ceva mai bun decît în forma diseminată acută, însă rămîne rezervat.

— *Leziunile cutanate, subcutanate și cutaneo-mucoase*

— *Infecția cutanată primară* cu histoplasma este mai rar întîlnită și are de regulă un caracter banal. La locul pătrunderii agentului se formează un nodul granulomatos nedureros care poate ulcera formînd în jur un inel infiltrativ (fig. 3.48). Se asociază frecvent o adenopatie regională (forma cutaneo-ganglionară). Starea generală este bună dar există pericolul diseminării. Atunci cînd primo-infecția s-a făcut pe mucoase se formează o ulcerație cu evoluție cronică. O simplă electrocoagulare poate duce la vindecarea infecției cutaneo-mucoase primare.

— *Infecția cutanată secundară* (diseminările cutanate) constituie forma cutaneo-mucoasă cea mai frecventă. Inițial, după diseminare, apar leziuni purpurice sau echimotice, localizate mai ales pe trunchi. După o scurtă perioadă acestea devin papulo-scuamoase, papulo-pustuloase cu baza eritematoasă sau noduli. Cu timpul aceste leziuni abcedează, elimină puroi și dau naștere la ulcerații rotunde sau ovalare, cu fundul infiltrat, deseori acoperit de o crustă. În continuare ulcerațiile pot rămîne atone, cu fundul cenușiu sau roz dar, de cele mai multe ori, devin vegetante și hiperkeratozice. Sînt și cazuri cu diseminare subcutanată unde apar infiltrate nodulare ce au o evoluție asemănătoare gomelor. Leziunile mucoaselor sînt mai rar întîlnite,

Scanned with OKEN Scanner

apar pe mucoasa bucală, nazală sau laringiană, inițial sub forma unor plăci eritematoase sau erozive acoperite de un exsudat alb-gălbui, dureroase, ce se extind provocînd jenă la masticație, înghițit sau vorbit. Alteori debutează sub forma unor noduli ce apoi se ulcerează și devin vegetanți.

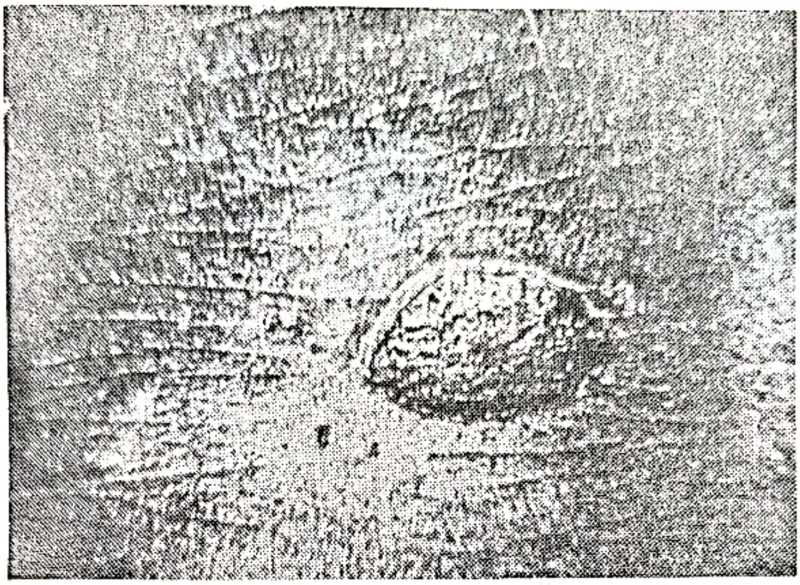


Fig. 3.48. — Histoplasmoză americană. Leziuni cutanate sub formă de noduli și ulcerații (după Grigoriu, Delacretaz și Borelli).

4. *Examenul histologic* arată în primele stadii, indiferent de localizare un infiltrat granulomatos cu numeroase celule epitelioide și gigante. În celulele gigante și în macrofage se găsesc numeroși corpusculi de 1—3μ, înconjurați de o capsulă groasă incoloră, cu centrul mai intens colorat și frecvent cu aspect de înmugurire.

În formele cu evoluție cronică, pe lîngă structura granulomatoasă, se mai întîlnește o reacție fibroasă importantă, alteori cu zone de necroză.

5. *Diagnostic de laborator* — Examenul direct al produselor patologice evidențiază în interiorul celulelor corpusculi ovali, cu dublu contur. Elementele fungice se pun mai ușor în evidență după colorația PAS, Gömöri sau May-Grünwald-Giemsa.

Cultura pe mediul Sabouraud duce la dezvoltarea, în 2—3 săptămîni, a unor colonii albe, cu pliuri concentrice și radiare, care la examenul microscopic prezintă aspect filamentos, filamentele avînd clamidospori mari, caracteristici (fig. 3.49), legați de filament printr-un mic peduncul (clamidospori echinulați).

Testul la histoplasmină devine pozitiv la 2—3 săptămîni de la debutul bolii, este mai puțin fidel pentru diagnostic, la fel și reacția de fixare a complementului.

Inocularea intraperitoneală la șoarece duce, după 2—6 săptămîni, la decesul animalului, din organele acestuia izolîndu-se agentul fungic.

6. *Evoluție.* La majoritatea cazurilor evoluția este benignă, subclinică, depistată radiologic sau prin IDR la histoplasmină. Formele primare se vindecă spontan. Forma acută diseminată are o evoluție gravă,

Scanned with OKEN Scanner

apar pe mucoasa bucală, nazală sau laringiană, inițial sub forma unor plăci eritematoase sau erozive acoperite de un exsudat alb-gălbui, dureroase, ce se extind provocînd jenă la masticație, înghițit sau vorbit. Alteori debutează sub forma unor noduli ce apoi se ulcerează și devin vegetanți.

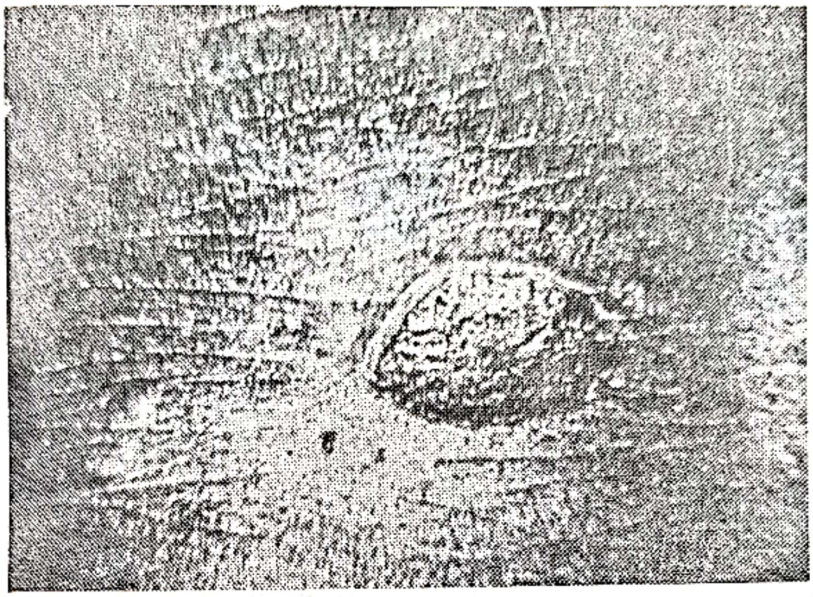


Fig. 3.48. — Histoplasmoză americană. Leziuni cutanate sub formă de noduli și ulcerații (după Grigoriu, Delacretaz și Borelli).

4. *Examenul histologic* arată în primele stadii, indiferent de localizare un infiltrat granulomatos cu numeroase celule epitelioide și gigante. În celulele gigante și în macrofage se găsesc numeroși corpusculi de 1—3μ, înconjurați de o capsulă groasă incoloră, cu centrul mai intens colorat și frecvent cu aspect de înmugurire.

În formele cu evoluție cronică, pe lîngă structura granulomatoasă, se mai întîlnește o reacție fibroasă importantă, alteori cu zone de necroză.

5. *Diagnostic de laborator* — Examenul direct al produselor patologice evidențiază în interiorul celulelor corpusculi ovali, cu dublu contur. Elementele fungice se pun mai ușor în evidență după coloratia PAS, Gömöri sau May-Grünwald-Giemsa.

Cultura pe mediul Sabouraud duce la dezvoltarea, în 2—3 săptămîni, a unor colonii albe, cu pliuri concentrice și radiare, care la examenul microscopic prezintă aspect filamentos, filamentele avînd clamidospori mari, caracteristici (fig. 3.49), legați de filament printr-un mic peduncul (clamidospori echinulați).

Testul la histoplasmină devine pozitiv la 2—3 săptămîni de la debutul bolii, este mai puțin fidel pentru diagnostic, la fel și reacția de fixare a complementului.

Inocularea intraperitoneală la șoarece duce, după 2—6 săptămîni, la decesul animalului, din organele acestuia izolîndu-se agentul fungic.

6. *Evoluție.* La majoritatea cazurilor evoluția este benignă, subclinică, depistată radiologic sau prin IDR la histoplasmină. Formele primare se vindecă spontan. Forma acută diseminată are o evoluție gravă,

Scanned with OKEN Scanner

dar este rar întîlnită. Formele cronice diseminate se vindecă spontan în 50% din cazuri, dar existînd posibilitatea unei acutizări grave, aceste forme trebuie să fie atent urmărite.

7. *Tratamentul* formelor diseminate și grave se face cu Amfotericină B dată pe cale orală (fungizon). Se administrează cel puțin 5g/zi,

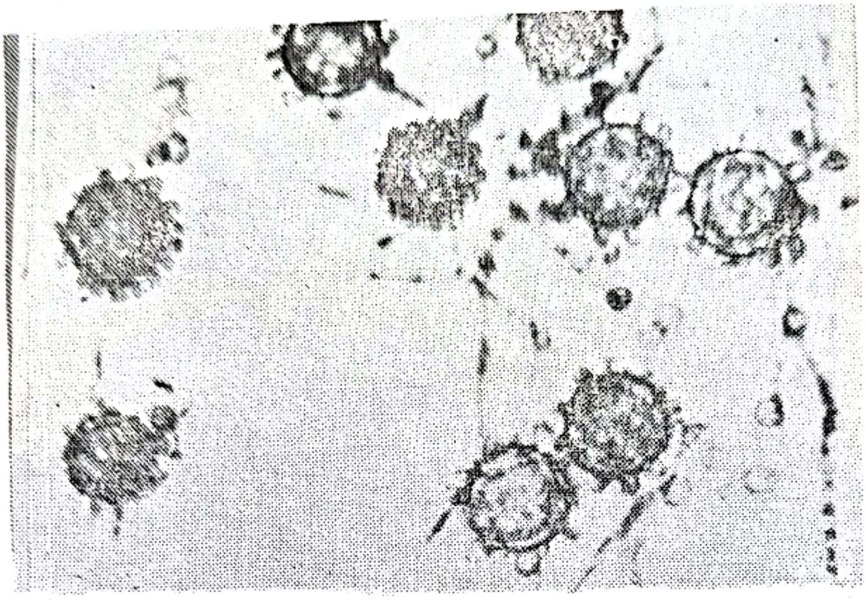


Fig. 3.49. — Histoplasma capsulatum. Filamente miceliene cloazonate și ramificate cu clamidospori echinulați (după Grigoriu, Delacretaz și Borelli).

durata tratamentului fiind de peste 2 luni. Cu ajutorul amfotericinei se obțin vindecări în formele grave la 80—100% din cazuri.

Sulfamidele sînt utilizate de 30 de ani, cu rezultate mai puțin bune. În cazul leziunilor supurative sau infiltrative, la tratamentul medicamentos se asociază și cura chirurgicală.

Histoplasmoza africană (histoplasmoza cu levuri mari, histoplasmosis duboisü)

1. *Definiție.* Afecțiune micotică profundă, caracterizată prin reacție granulomatoasă, cu evoluție cronică, întîlnită în Africa și provocată de Histoplasma duboisii.

2. *Date generale.* Afecțiunea a fost descrisă în 1946 de Duncan, în 1952, tot acesta descriind diferitele forme clinice ale bolii.

În 1952 Vanbreuseghem a dat parazitului denumirea de Histoplasma duboisii. Boala se întîlnește pe tot continentul african, dar mai ales în Africa neagră. Este posibil ca agentul să trăiască pe sol sau pe vegetale, ca saprofit, de unde se inoculează la om. Perioada de incubație variază de la cîteva săptămîni la mai mulți ani. Se întîlnește mai ales la bărbați (între 20 și 60 ani) și mai rar la femei (raport de 3/1), agricultorii fiind cel mai des afectați. Modul de contaminare nu este cunoscut. Se admite că inocularea se face prin intermediul unei plăgi cutanate sau prin intermediul unei înțepături de insectă.

3. *Simptomatologie.* Boala interesează aproape toate organele.

Există două forme clinice: forma localizată și forma diseminată.

— *Forma localizată* poate interesa diverse organe și sisteme:

Scanned with OKEN Scanner

dar este rar întîlnită. Formele cronice diseminate se vindecă spontan în 50% din cazuri, dar existînd posibilitatea unei acutizări grave, aceste forme trebuie să fie atent urmărite.

7. *Tratamentul* formelor diseminate și grave se face cu Amfotericină B dată pe cale orală (fungizon). Se administrează cel puțin 5g/zi,

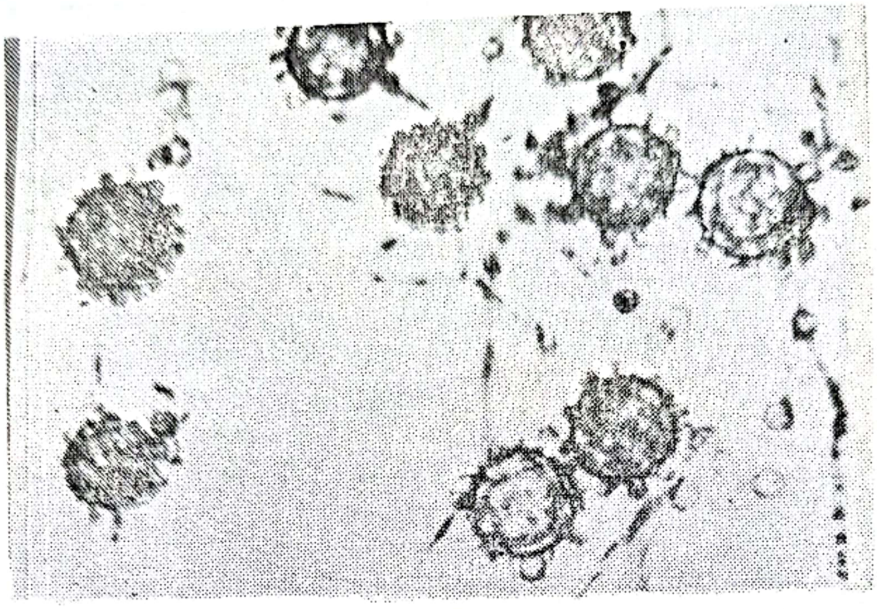


Fig. 3.49. — Histoplasma capsulatum. Filamente micеliene cloazonate și ramificate cu clamidospori echinulați (după Grigoriu, Delacretaz și Borelli).

durata tratamentului fiind de peste 2 luni. Cu ajutorul amfotericinei se obțin vindecări în formele grave la 80—100% din cazuri.

Sulfamidele sînt utilizate de 30 de ani, cu rezultate mai puțin bune. În cazul leziunilor supurative sau infiltrative, la tratamentul medicamentos se asociază și cura chirurgicală.

Histoplasmoza africană (histoplasmoza cu levuri mari, histoplasmosis duboisü)

1. *Definiție.* Afecțiune micotică profundă, caracterizată prin reacție granulomatoasă, cu evoluție cronică, întîlnită în Africa și provocată de Histoplasma duboisii.

2. *Date generale.* Afecțiunea a fost descrisă în 1946 de Duncan, în 1952, tot acesta descriind diferitele forme clinice ale bolii.

În 1952 Vanbreuseghem a dat parazitului denumirea de Histoplasma duboisii. Boala se întîlnește pe tot continentul african, dar mai ales în Africa neagră. Este posibil ca agentul să trăiască pe sol sau pe vegetale, ca saprofit, de unde se inoculează la om. Perioada de incubație variază de la cîteva săptămîni la mai mulți ani. Se întîlnește mai ales la bărbați (între 20 și 60 ani) și mai rar la femei (raport de 3/1), agricultorii fiind cel mai des afectați. Modul de contaminare nu este cunoscut. Se admite că inocularea se face prin intermediul unei plăgi cutanate sau prin intermediul unei înțepături de insectă.

3. *Simptomatologie.* Boala interesează aproape toate organele.

Există două forme clinice: forma localizată și forma diseminată.

— *Forma localizată* poate interesa diverse organe și sisteme:

Scanned with OKEN Scanner

— Localizarea cutanată şi subcuanată se întîlneşte mai ales pe părţile descoperite. Debutează sub formă de papule, papulo-vezicule sau pustule. Localizarea subcutanată ia aspectul gomelor sau nodulilor hipodermici ce evoluează către supuraţie (fig. 3.50) şi formarea de ulceraţii acoperite de formaţiuni vegetante. Uneori aceste leziuni se vindecă lăsînd cicatrice deprimate.

— Localizarea pe mucoase se manifestă sub forma unor ulceraţii de aspect benign, dar cu evoluţie cronică, fiind situate pe limbă, gingii, laringe, amigdale, epiglotă.

— Forma osteo-articulară este frecventă (50% din cazuri), cu apariţia de abcese sau gome ce se deschid la piele, iar pe sistemul osteo-articular provocînd decalcificări, artrite deformante, fracturi patologice etc.

— Localizarea ganglionară se întîlneşte la 30% din cazuri.

Poate să se asocieze leziunilor cutanate sau să constituie singura localizare a bolii. Se manifestă iniţial printr-o hipertrofie a ganglionului ce devine infiltrat şi dur, aderă apoi la piele, se ramoleşte, şi se fistulizează, producînd ulceraţii cutanate, fistule şi cicatrice.

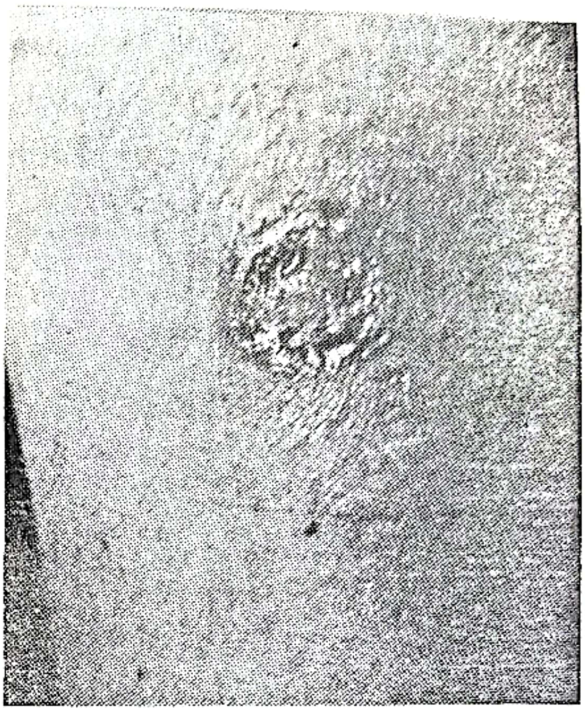


Fig. 3.50. — Histoplasmoză africană. Leziuni cutanate nodulare ulcerate (după Grigoriu, Delacretaz şi Borelli).

Sînt afectate mai ales grupurile ganglionare cervicale, axilare şi inghinale, dar pot fi interesate şi grupurile profunde, cel mai frecvent cele mezenterice.

— Localizările pulmonare se manifestă mai rar clinic, dar investigaţiile radiologice depistează, la 30% din cazurile cu histoplasmoză cu localizări extrapulmonare, nodozităţi (fig. 3.51), tumefacţii hilare, abcese şi scleroze pulmonare, semn al unei infecţii mai vechi.

— *Forma diseminată cronică* este mai rar întîlnită. Se manifestă cu febră, scădere în greutate, VSH crescut şi leucocizoză, după care apar localizările în organele interne, ganglioni sau aparatul osteo-articular. Această formă are o evoluţie gravă, adesea mortală.

4. *Examenul histologic* arată o reacţie granulomatoasă, în celulele gigante şi histiociţi găsindu-se celule levuliforme mari.

5. *Diagnostic de laborator.* Examenul direct al produselor patologice evidenţiază celule levurice mari, cu diametrul de 10—14 μ., înconjurate de o membrană dublă, în interior cu cîteva picături lipidice. Sînt frecvente înmuguririle levurice.

Culturile pe mediul Sabouraud dau, după 3—4 săptămîni, la apariţia unor colonii cu aspect de disc, iniţial albe, apoi ocru, înconjurate de un halou maroniu. Examenul microscopic din cultură pune în evidenţă filamente cu

Scanned with OKEN Scanner

— Localizarea cutanată și subcuanată se întîlnește mai ales pe părțile descoperite. Debutează sub formă de papule, papulo-vezicule sau pustule. Localizarea subcutanată ia aspectul gomelor sau nodulilor hipodermici ce evoluează către supurație (fig. 3.50) și formarea de ulcerații acoperite de formațiuni vegetante. Uneori aceste leziuni se vindecă lăsînd cicatrice deprimate.

— Localizarea pe mucoase se manifestă sub forma unor ulcerații de aspect benign, dar cu evoluție cronică, fiind situate pe limbă, gingii, laringe, amigdale, epiglotă.

— Forma osteo-articulară este frecventă (50% din cazuri), cu apariția de abcese sau gome ce se deschid la piele, iar pe sistemul osteo-articular provocînd decalcificări, artrite deformante, fracturi patologice etc.

— Localizarea ganglionară se întîlnește la 30% din cazuri.

Poate să se asocieze leziunilor cutanate sau să constituie singura localizare a bolii. Se manifestă inițial printr-o hipertrofie a ganglionului ce devine infiltrat și dur, aderă apoi la piele, se ramolește, și se fistulizează, producînd ulcerații cutanate, fistule și cicatrice.

Fig. 3.50. — Histoplasmoză africană. Leziuni cutanate nodulare ulcerate (după Grigoriu, Delacretaz și Borelli).

Sînt afectate mai ales grupurile ganglionare cervicale, axilare și inghinale, dar pot fi interesate și grupurile profunde, cel mai frecvent cele mezenterice.

— Localizările pulmonare se manifestă mai rar clinic, dar investigațiile radiologice depistează, la 30% din cazurile cu histoplasmoză cu localizări extrapulmonare, nodozități (fig. 3.51), tumefacții hilare, abcese și scleroze pulmonare, semn al unei infecții mai vechi.

— *Forma diseminată cronică* este mai rar întîlnită. Se manifestă cu febră, scădere în greutate, VSH crescut și leucocizoză, după care apar localizările în organele interne, ganglioni sau aparatul osteo-articular. Această formă are o evoluție gravă, adesea mortală.

4. *Examenul histologic* arată o reacție granulomatoasă, în celulele gigante și histiociți găsindu-se celule levuliforme mari.

5. *Diagnostic de laborator.* Examenul direct al produselor patologice evidențiază celule levurice mari, cu diametrul de 10—14 μ., înconjurate de o membrană dublă, în interior cu cîteva picături lipidice. Sînt frecvente înmuguririle levurice.

Culturile pe mediul Sabouraud dau, după 3—4 săptămîni, la apariția unor colonii cu aspect de disc, inițial albe, apoi ocru, înconjurate de un halou maroniu. Examenul microscopic din cultură pune în evidență filamente cu

Scanned with OKEN Scanner

micro- și macro-conidii (fig. 3.52). Pe mediul cu sînge însă, în cultură se găsesc celule levurice.

Inoculările sînt pozitive, intraperitoneal la hamster și șoareće și intratesticular la cobai.

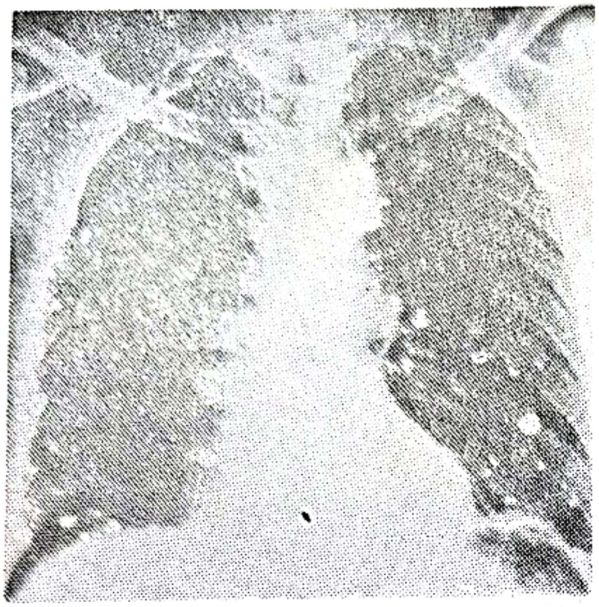


Fig. 3.51. — Leziuni calcificate de histoplasmoză pulmonară (după Spencer Herbert).

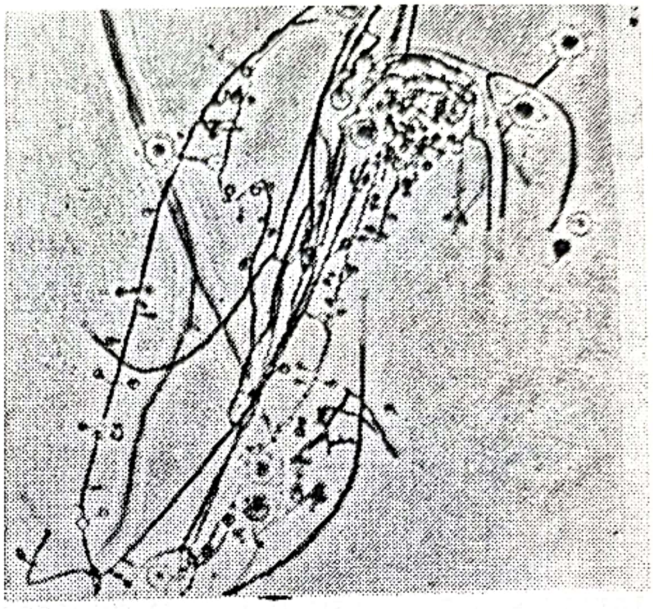


Fig. 3.52. — Histoplasma duboisii. Examen microscopic din cultură cu micro- și macrocondii fixate pe filamente miceliene (după Grigoriu, Delacretaz și Borelli).

Intradermoreacția la histoplasmină dă rezultate discordante.

6. *Evoluție.* Formele localizate, mai ales cele cutanate, au o evoluție cronică, de luni și ani de zile, în general benignă, diseminările fiind întîlnite destul de rar. Formele diseminate au însă un prognostic rezervat.

7. *Tratamentul* este asemănător cu cel din histoplasmoza americană.

Trebuie avut în vedere că formele localizate beneficiază de asocierea tratamentului medical cu cel chirurgical, rezultatele fiind satisfăcătoare. Formele diseminate se tratează numai cu Amfotericină B, timp de 2—4 luni de zile.

3.10.3. PSEUDOBLASTOMICOZE

Sînt afecțiuni determinate de agenți fungici ce au caracterul specific de a nu se înmulți niciodată prin înmugurire. Din această categorie fac parte coccidioidomicoza și chromoblastomicoza.

3.10.3.1. COCCIDIOIDOZA

1. *Definiție.* Afecțiune micotică, întîlnită în special în America, interesînd aparatul respirator și pielea, produsă de Coccidioides immitis.

2. *Date generale.* Descrisă de Wernicke și Posadas în 1890 în Argentina. Se întîlnește în sudul SUA (Texas, Arizona și valea San Joaquim din California),

Scanned with OKEN Scanner

micro- și macro-conidii (fig. 3.52). Pe mediul cu sînge însă, în cultură se găsesc celule levurice.

Inoculările sînt pozitive, intraperitoneal la hamster și șoareće și intratesticular la cobai.

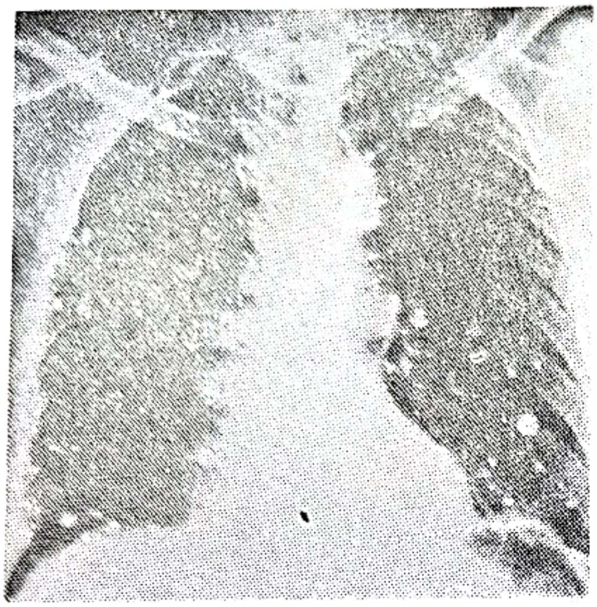


Fig. 3.51. — Leziuni calcificate de histoplasmoză pulmonară (după Spencer Herbert).

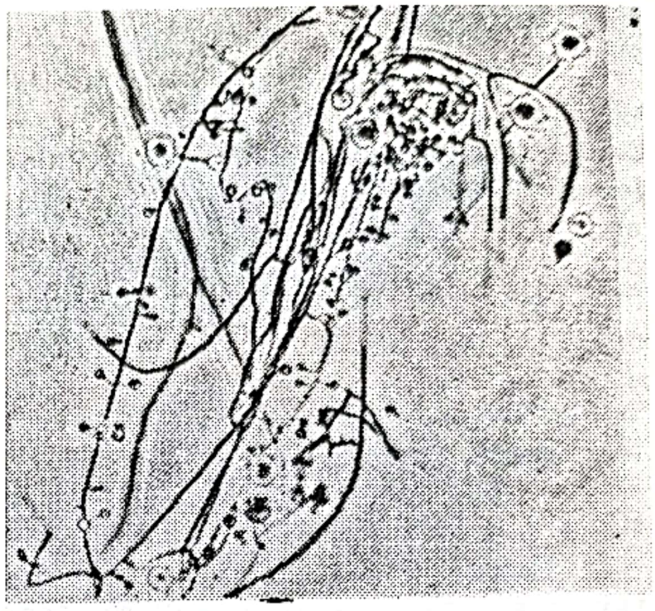


Fig. 3.52. — Histoplasma duboisii. Examen microscopic din cultură cu micro- și macrocondii fixate pe filamente micеliene (după Grigoriu, Delacretaz și Borelli).

Intradermoreacția la histoplasmină dă rezultate discordante.

6. *Evoluție.* Formele localizate, mai ales cele cutanate, au o evoluție cronică, de luni și ani de zile, în general benignă, diseminările fiind întîlnite destul de rar. Formele diseminate au însă un prognostic rezervat.

7. *Tratamentul* este asemănător cu cel din histoplasmoza americană. Trebuie avut în vedere că formele localizate beneficiază de asocierea tratamentului medical cu cel chirurgical, rezultatele fiind satisfăcătoare. Formele diseminate se tratează numai cu Amfotericină B, timp de 2—4 luni de zile.

3.10.3. PSEUDOBLASTOMICOZE

Sînt afecțiuni determinate de agenți fungici ce au caracterul specific de a nu se înmulți niciodată prin înmugurire. Din această categorie fac parte coccidioidomicoza și chromoblastomicoza.

3.10.3.1. COCCIDIOIDOZA

1. *Definiție.* Afecțiune micotică, întîlnită în special în America, interesînd aparatul respirator și pielea, produsă de Coccidioides immitis.

2. *Date generale.* Descrisă de Wernicke și Posadas în 1890 în Argentina. Se întîlnește în sudul SUA (Texas, Arizona și valea San Joaquim din California),

Scanned with OKEN Scanner

în nordul Mexicului, în America Centrală și America de Sud. Se întinde de la 34° latitudine nordică la 40° latitudine sudică, mai ales în zonele nisipoase și semideșertice.

Se apreciază că anual 50.000 de oameni sînt infectați și că cel puțin 50% dintre ei fac manifestări clinice. Agentul patogen se găsește în solul uscat și alcalin, cu o temperatură anuală între 27 și 32°C. Infectează omul pe cale respiratorie. Locuitorii din zonele endemice au testul la coccidioidină pozitiv la 95% din cazuri, majoritatea făcînd infecții inaparente.

3. *Simptomatologie.* Dintre cazurile infectate numai 50% fac forme cu manifestări clinice. Majoritatea cazurilor fac inițial infecții pulmonare, infecția cutanată primară este rar întîlnită. Există două mari forme clinice: forma primară sau benignă și forma progresivă, diseminată sau malignă.

— *Forma primară*, apare după 2 săptămîni de la inoculare și prezintă o formă pulmonară și una cutanată.

— Forma primară pulmonară simulează o afecțiune acută de origine virotică a căilor respiratorii, uneori manifestată printr-o simptomatologie bogată, altădată depistată prin examen radiologic. În 20% din cazuri se asociază cu un eritem nodos ce apare între a 3-a și a 7-a săptămînă de la debutul bolii. La 10% din cazuri pot apare eriteme cutanate mai mult sau mai puțin întinse, erupții de tipul eritemului polimorf sau reacții articulare (artralgii și artrite acute) rebele la tratamentul cu salicilați. Forma acută pulmonară se vindecă spontan în decurs de cîteva săptămîni.

— Forma primară cutanată e rar întîlnită. După 1—3 săptămîni de la inoculare, pe locul unei plăgi, apare o mică nodozitate roșie-violacee și indoloră care, după cîteva săptămîni, se ulcerează.

Pe ulcerație apar apoi proliferări papilomatoase sau vegetante, alteori de aspect verucos (amintind o tuberculoză verucoasă). Se vindecă lent, după mai multe săptămîni, lăsînd o cicatrice.

— *Forma progresivă* (coccidioidomicoza diseminată), este rar întîlnită (0,5—4% din formele primare). Apare de 14 ori mai frecvent la negri și de 175 ori la filipinezi decît la caucazieni. Urmează unei infecții primare (uneori după luni sau ani de la primele semne ale infecției) iar diseminarea hematogenă poate interesa orice organ.

La nivelul pielii pot apare celulite subcutanate, noduli sau gome, ce abcedează, fistulizează și produc ulcerații cutanate sau leziuni papilomatoase și vegetante. Există și forme cu diseminare cutanată, cu leziuni papulo-pustuloase multiple, cu evoluție severă.

Localizări osoase: cu osteomielite fistulizate, artrite supurate, etc.

Localizări cerebrale cu manifestări diverse: encefalite, abcese cerebrale, meningite etc., cu evoluție severă.

Localizări ganglionare cu poliadenopatii urmate de supurație fistulizare și infectarea secundară a pielii.

Alte localizări posibile: ficatul, splina, prostata, glandele suprarenale pot fi afectate.

Forma progresivă are o evoluție severă, cu deces în 50% din cazuri.

Coccidioidoza cronică reziduală se întîlnește la cazurile cu forma diseminată ce nu au decedat, avînd numeroase sechele organice.

4. *Examenul histologic* arată o reacție granulomatoasă. În leziunile recente celulele gigante prezintă numeroase sferule cu endospori mai bine

Scanned with OKEN Scanner

evidențiat prin coloraţia PAS. În leziunile vechi parazitul se observă mai greu.

5. *Diagnosticul de laborator.* Examenul direct al produselor patologice evidențiază prezența de corpusculi sferici cu diametrul de 30—60 μ (denumiți sferule) cu perete gros şi citoplasma multinucleată. Deseori sferulele sînt seg-

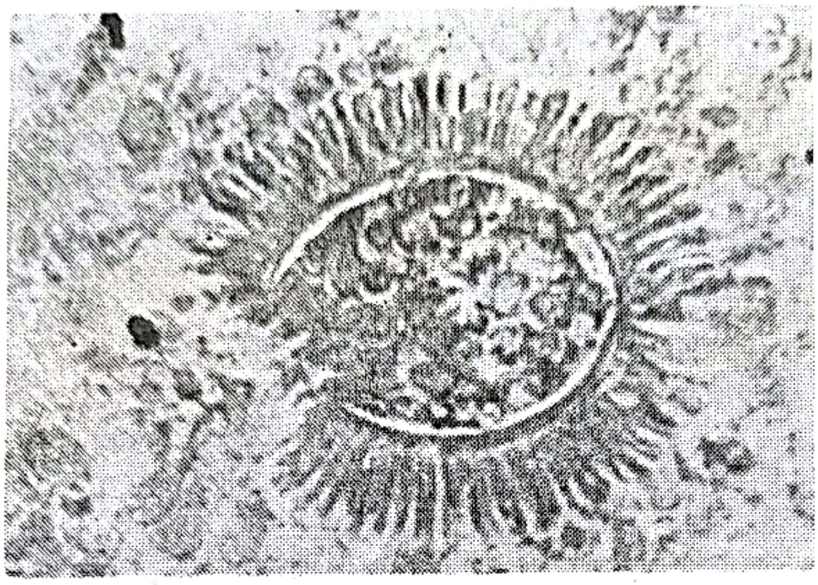


Fig. 3.53. — Coccidioidomicoză. Agentul patogen sub-formă de sferulă elimină sporangiospori (după Spencer Herbert)

mentate într-un mare număr de corpusculi denumiți endospori (sporangiospori) ce se elimină prin ruptura peretelui (fig. 3.53). Nu se întîlnesc niciodată celule înmugurite.

Culturile arată la microscop numeroase filamente miceliene, unele cu numeroase ramuri laterale ce se lățesc şi se transformă în sporofori, care apoi se umplu cu artrospori.

Inocularea intratesticulară produce orhita cobaiului, după 7—10 zile. La şoarece injectarea intraperitoneală este urmată de decesul animalului în 4—30 zile, din sînge izolîndu-se parazitul.

Reacții serologice — După 3—4 săptămîni la 90% din cazuri apar precipitine iar reacțiile de fixare a complementului nu se pozitivează decît după 6 luni.

Testul la coccidioidină are valoare diagnostică în formele atipice, dar poate da reacții încrucișate cu histoplasmina.

6. *Evoluție.* Formele primare se vindecă spontan. Cele sistemice dau o mortalitate de 50%.

7. *Tratament.* Parazitul este rezistent la majoritatea medicamentelor antifungice însă, formele primare, vindecîndu-se spontan, nu au nevoie de tratament.

Formele diseminate beneficiază de tratament cu Amfotericină B, după schemele aplicate la celelalte blastomicoze. În ultima vreme s-au obținut rezultate bune şi cu Econazole, Miconazole, Ketaconazole, administrate pe cale generală.

Scanned with OKEN Scanner

evidențiat prin coloraţia PAS. În leziunile vechi parazitul se observă mai greu.

5. *Diagnosticul de laborator.* Examenul direct al produselor patologice evidențiază prezența de corpusculi sferici cu diametrul de 30—60 μ (denumiți sferule) cu perete gros și citoplasma multinucleată. Deseori sferulele sînt seg-

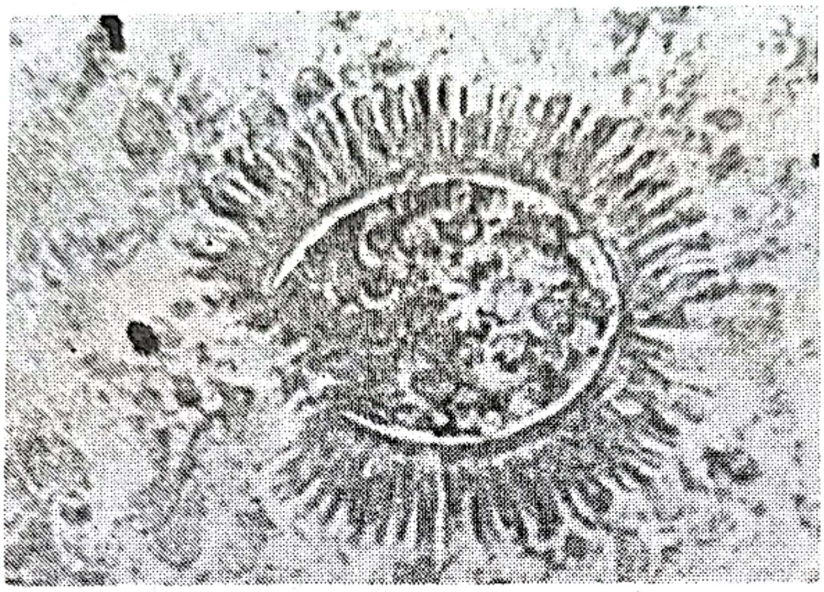


Fig. 3.53. — Coccidioidomicoză. Agentul patogen sub-formă de sferulă elimină sporangiospori (după Spencer Herbert)

mentate într-un mare număr de corpusculi denumiți endospori (sporangiospori) ce se elimină prin ruptura peretelui (fig. 3.53). Nu se întîlnesc niciodată celule înmugurite.

Culturile arată la microscop numeroase filamente miceliene, unele cu numeroase ramuri laterale ce se lățesc și se transformă în sporofori, care apoi se umplu cu artrospori.

Inocularea intratesticulară produce orhita cobaiului, după 7—10 zile. La șoarece injectarea intraperitoneală este urmată de decesul animalului în 4—30 zile, din sînge izolîndu-se parazitul.

Reacții serologice — După 3—4 săptămîni la 90% din cazuri apar precipitine iar reacțiile de fixare a complementului nu se pozitivează decît după 6 luni.

Testul la coccidioidină are valoare diagnostică în formele atipice, dar poate da reacții încrucișate cu histoplasmina.

6. *Evoluție.* Formele primare se vindecă spontan. Cele sistemice dau o mortalitate de 50%.

7. *Tratament.* Parazitul este rezistent la majoritatea medicamentelor antifungice însă, formele primare, vindecîndu-se spontan, nu au nevoie de tratament.

Formele diseminate beneficiază de tratament cu Amfotericină B, după schemele aplicate la celelalte blastomicoze. În ultima vreme s-au obținut rezultate bune și cu Econazole, Miconazole, Ketaconazole, administrate pe cale generală.

Scanned with OKEN Scanner

3.10.3.2. CROMOBLASTOMICOZA

1. *Definiție.* Infecție cronică a pielii și a țesutului subcutanat cu localizare frecventă la picior sau gambă, produsă de diverse specii micotice din genul Phialophora, Cladosporium, Fonsecaea, Hormodendron.

2. *Date generale.* Boala este întîlnită în zona tropicală a Americii Centrale și Americii de Sud, în Cuba, Africa și Madagascar, cu o incidență redusă în America de Nord, Algeria, Japonia și Indonezia.

Infectează cu deosebire populația adultă autohtonă, mai ales bărbații. Se întîlnește în mediul rural, contaminarea făcîndu-se prin înțepare cu un lemn putred, unde parazitul se găsește ca saprofit.

Boala a fost descrisă de Pedroso în 1920. Terra a propus termenul de cromoblastomicoză iar Moore și Almeida pe cel de cromomicoză.

Denumirea ei vine de la faptul că în țesuturi, după coloratia Giemsa, se evidențiază paraziții cu capsula colorată în brun-verde sau în brun.

Fig. 3.54. — Cromoblastomicoza. Leziuni vegetante și verucoase (după Grigoriu Delacretaz și Borelli).

3. *Simptomatologie.* Agentul patogen interesează numai pielea avînd localizare aproape exclusivă la membrele inferioare și numai excepțional la mînă, față și zona cervicală. La locul de inoculare apare un mic nodul, de culoare roșie-infiltrativă care se extinde, luînd aspectul unei plăci cu margini geografice. Suprafața plăcii este vegetantă, neregulată, verucoasă (fig. 3.54), tegumentele fiind mult îngroșate (pînă la 3 cm) alteori proeminențele luînd un aspect conopidiform. Sînt și cazuri cu suprafața fisurată sau ulcerată, cu suprainfecție microbiană, eliminare abundentă de puroi și degajarea unui miros fetid. În jurul placardului pot apare noi noduli prin propagarea infecției, leziunile luînd aspectul unor placarde întinse. Au fost descrise și forme hipodermice cu formare de abcese și forme superficiale cu aspect psoriaziform.

Evoluează îndelungat, uneori cu vindecări spontane, alteori cu interesarea circulației limfatice urmată de elefantiazis. Diseminarea în organele interne este rară și are un prognostic grav. În general este o afecțiune supărătoare prin rezistența la tratament, evoluția îndelungată și aspectul inestetic al leziunilor.

4. *Examenul histologic* evidențiază un infiltrat granulomatos ce alternează cu abcese leucocitare. Între nodulii granulomatoși apare o puternică reacție fibroasă. În celulele gigante și histiociți se găsesc celule parazitare ce se colorează brun.

Scanned with OKEN Scanner

5. *Diagnosticul de laborator*. Examenul din leziune pune în evidență corpusculi rotunzi de 5—8 μ, de culoare brună, înconjurați de o membrană cu dublu contur (corpi fumagoizi), deseori divizați în două printr-un sept ecuatorial, aspect caracteristic care ușurează diagnosticul.

Pe mediu de cultură cu antibiotice (leziunile cutanate fiind frecvent suprainfectate) după 5—10 zile se dezvoltă colonii filamentoase colorate între

Fig. 3.55. — Cladosporium carrionii. Spori cu lanțuri situate la extremitatea filamentelor (după Grigoriu, Delacretaz și Borelli)

verde-oliv și brun, cu suprafața lînoasă, mamelonată și radiară. Examenul microscopic diferențiază diferitele specii care produc boala. Phialophora verucosa are ca aparat sporifer fialida (o grupare sferică, ca o măciulie plină cu spori rotunzi).

P. pedrosi produce spori după modalitatea acroteca (manșoane scurte de conidii așezate în jurul capului unor hife sporifere).

P. compactum formează fialide unde sporii sînt separați între ei prin septuri subțiri.

P. dermatitidis produce colonii asemănătoare cu ale speciei Aureobasidium pullulans. Genul Cladosporium (fig. 3.55) prezintă hife în formă hormodendron (cu mugurii terminali sub forma unui evantai).

6. *Evoluție.* Prognosticul vital este bun dar cel funcțional rezervat, vindecarea obținîndu-se foarte greu, uneori cu prețul unor infirmități.

7. *Tratamentul* este dificil, cu rezultate slabe. Nu există o schemă care să dea rezultate la toate cazurile. Amfotericina B dă unele rezultate, dar dificultățile de aplicare a tratamentului și efectele adverse multiple îi limitează indicațiile. 5-fluorocitozina, cîte 200 mg/KG.c./zi, în cură de 2 luni, duce frecvent la vindecări. Tratamente mai vechi cu iodură de potasiu 1—2 g/zi, asociată cu vit. D_2, timp de mai multe luni, duc de asemenea la vindecări. Thiobendazol-ul a dat unele rezultate. În formele rebele se mai pot obține vindecări prin electrocauterizare, crioterapie, chirurgie plastică și radioterapie.

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

3.10.4. FICOMICOZA

1. *Definiție.* Infecție profundă cu agenți micotici din clasa Phycomycete, avînd localizare mai ales la extremitatea cefalică (ochii, nasul, sinusurile) și mai puțin la piele, cu evoluție acută, invadarea vaselor și diseminarea în organele interne.

2. *Date generale.* Boala apare de obicei la persoane aflate într-o stare de imunodepresie accentuată datorită unor afecțiuni maligne, diabet decompensat, enterite cronice, tratamente îndelungate cu citostatice sau corticoizi. Agenții micotici sînt saprofiți în mediul ambiant devenind patogeni numai la persoane debilitate. Sînt micelii din speciile: Mucor Rhizopis, Absidia și Basidiobalus etc. aflate din abundență în natură (pe fructe, pîine, plante bogate în zahăr etc.).

Calea de pătrundere este cea rino-faringiană, pulmonară, digestivă și mai rar cutanată. Miceliile se dezvoltă nu pe suprafața organelor ci în interiorul lor. Perforează vasele și le trombozează, determinînd gangrene locale sau metastaze pulmonare, cerebrale, hepatice, renale etc.

3. *Simptomatologie.* Există 2 forme clinice: orofaringiană și subcutanată.

— Forma oro-facială este cea mai frecventă (70% din cazuri).

Pe fondul unei sinuzite cronice apare o scurgere muco-purulentă și se dezvoltă o celulită a feței, cu edem palpebral care interesează sinusurile faciale și faringele, cu formarea de ulcerații și necroze.

De aici infecția se extinde la orbită și apoi, prin cuprinderea vaselor, invadează creierul, producînd meningo-encefalite și abcese cerebrale, urmate de stare comatoasă și sfîrșit letal.

Există și forme cu localizare pulmonară, ce debutează ca o bronșită care este urmată de pneumonie. Uneori aceasta abcedează și produce caverne sau pleurezii.

— Forma subcutanată (ficomicoza subcutanată) este determinată de specia Basidiobolus ranarum și se întîlnește în Indonezia, India, Africa și numai incidental în Anglia. Debutează ca o placă sau placard de infiltrație dermo-hipodermică, de consistență fermă, aderentă la piele și mobilă pe planurile profunde. Marginile plăcii sînt netede (mai rar lobulate). Pielea de acoperire poate fi sub tensiune, edematoasă, descuamativă, hiperpigmentată sau normală. Uneori pot apare ulcerații locale. Se situează mai ales pe membre. Majoritatea leziunilor nu sînt dureroase și nu afectează starea generală.

4. *Examenul histologic* arată un granulom eozinofilic care interesează țesutul subcutanat, înlocuind lobii adipoși. În structura leziunii se pun în evidență filamente miceliene dispuse neregulat, cu pereții subțiri, fără ramificații și fără să prezinte spori sau cloazonări. Uneori se observă cum aceste filamente invadează pereții vasculari.

Scanned with OKEN Scanner

5. *Diagnostic de laborator.* Pe mediul cu agar, în 2 zile, se dezvoltă colonii, inițial gălbui-gri, după care se formează micelii aeriene lînoase, căpătînd o culoare albă.

Examenul microscopic din culturi evidențiază filamente diferite, după structura lor putîndu-se identifica speciile.

6. *Tratamentul* cu iodura de potasiu dă frecvent rezultate favorabile. Tratamentul cu Amfotericina B trebuie instituit de îndată ce s-a precizat diagnosticul și trebuie continuat cel puțin 2—3 săptămîni. Derivații imidazolici (Miconazol, Econazol) cu aplicații locale pot da și ei rezultate favorabile. Se vor trata și afecțiunile generale ce favorizează apariția micozei.

3.10.5. RINOSPORIDIOZA

1. *Definiție.* Micoză granulomatoasă, ce interesează mucoasele, mai ales cea nazală, provocată de Rhinosporidium seeberi.

2. *Date generale.* Boala a fost descrisă în 1900 de Seeber în Argentina. Tabloul clinic al bolii a fost stabilit de Allen și Dave în 1936. Se întîlnește frecvent în India, Sri Lanka, nordul Braziliei și Argentina. Cazuri sporadice apar în SUA, Mexic, Cuba, Africa de Sud, Filipine, Malaezia, Iran, Italia, Anglia etc.

Agentul patogen se pare că se dezvoltă ca saprofit în apa stătută.

Boala este frecventă în mediul rural, în special la muncitorii din orezării și de la carierele de nisip. Este mai des întîlnită la copii și la tinerii de sex masculin. Nu se cunoaște exact calea de pătrundere a agentului patogen și nici modul în care ar parazita unele viețuitoare (pește) sau plante de apă.

3. *Simptomatologie.* Există 2 forme clinice: cutanată și nazală.

— Localizarea cutanată a bolii este rară. Se manifestă inițial sub forma unor papiloame banale ce cresc și devin pediculate, cu suprafața neregulată, verucoasă sau polipoasă. Formațiile sînt friabile, se rup ușor eliminînd o substanță mucoidă. În cazul leziunilor hipertrofice sau a localizărilor plantare, acestea devin dureroase.

Dacă formațiunile se ulcerează pe suprafața leziunii apar la vitropresiune, numeroase puncte albe.

— Localizarea pe mucoasa nazală constituie 70% din cazuri și se manifestă sub forma unor polipi friabili, intens vascularizați, care sîngerează ușor. Primele manifestări le constituie vocea nazonată și dificultatea în respirație, considerîndu-se că este vorba de un corp străin intranazal. Examenul ORL depistează o formațiune papuloasă sau nodulară, bine vascularizată, cu suprafața netedă, care după aceea crește, devine papilomatoasă și vegetantă. Cînd se dezvoltă anterior polipii pot ieși afară prin orificiul narinar. În cazul localizării posterioare obstruează faringele producînd importante tulburări locale.

Scanned with OKEN Scanner

Ochiul este interesat la 14% din cazuri, cu prinderea conjunctivei palpebrale (mai rar cea bulbară), inițial sub forma unor granulații iar mai tîrziu a unor vegetații polilobulate însoțite de lăcrimare, fotofobie și o congestie difuză a sacului palpebral.

Localizarea genitală îmbracă un aspect asemănător vegetațiilor veneriene sau a unor sifilide papulo-hipertrofice.

Localizarea anală duce la apariția unor formații asemănătoare hemoroizilor.

4. *Evoluție* indefinită cu vindecare spontană extrem de rară.

5. *Examenul histologic* arată în cazul localizării nazale, epitelii hiperplazice, keratinizate, cu țesut conjunctiv edematiat ce conține formațiuni parazitare rotunde, cu o membrană hialină, pline cu endospori. În jurul sporilor un infiltrat inflamator de tip limfo-plasmocitar și leucocitar ce, pe alocuri, formează microabcese.

6. *Examenul micologic* direct făcut din produsele patologice, evidențiază organisme rotunde, ovalare, cu diametrul pînă la 100 μ, cu o membrană bine evidențiată, cu citoplasma vacuolizată și un nucleu veziculos. În fazele avansate nucleul se transformă în endospori care părăsesc celula prin intermediul unor pori (fig. 3.56).

Fig. 3.56. — Rinosporidioza. Sporange de Rhinosporidium seeberi plin cu endospori (după Grigoriu, Delacretaz și Borelli)

Nu s-au putut obține culturi iar inocularea la animale a fost negativă.

7. *Tratament.* Nici un tratament medical nu este eficace. Cele mai bune rezultate se obțin prin intervenții chirurgicale.

BIBLIOGRAFIE

BAER H. F., BERGER E. și colab. — Pathogenic Organisms and Infectious Diseases. Ed. Ciba — Geigy, 1971.

FITZPATRICK B. T. și colab. — Dermatology in General Medicine. Ed. Mc Graw-Hill Book Company 1979.

GRIGORIU D., DELACRETAZ J., BORELLI D. — Traité de mycologie médicale. Ed. Payot Laussanne Doin Paris, 1984.

LEVINE H. B. — Mykosen, 1978, 1, 280.

HACQUEST P. — Dermatologica (Basel) 1979, 159, 1, 191.

MEDOFF G., KOBAYASKI G. S. — New Engl. Jour. Med. 1980, 302, 145.

NETHERCOTT R. J. — *Arch. Dermatology* 1978, 114, 596.

NITZULESCU V. in: Tratat de Pediatrie, vol. 4, sub red. Cl. Teindel, Ed. Medicală, 1984.

NITZULESCU V., BALOTĂ V. — Micoze exotice. Ed. Medicală, Buc., 1981.

ROOK A. și colab. — Textbook of Dermatology, Ed. Blackwell London 1972.

VALERIU ANCA — Ghid de boli tropicale, Ed. științifică și enciclopedică, 1980.

Scanned with OKEN Scanner

4.
DERMATOZE PROVOCATE DE PARAZIŢI ANIMALI

Dr. ANA MORFEI

Patologia cutanată parazitară, căreia i se acordă un spaţiu relativ restrîns printre celelalte entităţi patologice dermatologice, este importantă prin complexitatea şi extinderea morbidităţii sale. Cu toate că unele boli parazitare sînt în regres datorită succeselor realizate în privinţa metodelor de profilaxie şi combatere, nimic nu a putut preveni apariţia marilor pandemii, ca de exemplu acelea de scabie, nici eradica diversele parazitoze endemice cu implicaţii cutanate.

Rapiditatea mijloacelor de comunicaţie, variatele schimburi economice, culturale, turistice etc. pe întreaga suprafaţă a globului şi mai ales relaţiile cu ţările în curs de dezvoltare, au determinat răspîndirea unor boli parazitare exotice şi apariţia sporadică a acestora şi în ţara noastră.

Parazitismul ca fenomen biologic este foarte răspîndit; în mod convenţional, parazitul este definit ca un organism depedent de o gazdă vie printr-una sau mai multe necesităţi metabolice esenţiale. Agenţii etiologici ai dermatozelor parazitare animale aparţin unor grupuri foarte diverse şi îndepărtate unele de altele pe scară biologică. Astfel, există parazitoze cutanate provocate de protozoare, helminţi, arachnide, insecte, vertebrate. Diversitatea etiologici ca şi diferitele raporturi care se stabilesc între gazdă şi parazit determină tablouri clinice foarte variate şi impun necesitatea unei bune cunoaşteri a acestor dermatoze, în vederea stabilirii unui diagnostic precoce şi instituirii terapiei specifice, de care cele mai multe beneficiază.

În scop didactic, dermatozele parazitare au fost împărţite în: epizoonoze sau parazitoze superficiale (scabia, pediculozele, muşcăturile de insecte) şi dermatozoonoze sau parazitoze profunde (provocate de protozoare, diverse larve). Această clasificare este relativă şi uneori pretează la confuzii. De exemplu, scabia, prin existenţa tunelului acarian, poate fi considerată şi ca o dermatoză profundă, în timp ce diverse larve pot interesa exclusiv suprafaţa pielii sau o pot numai traversa în cursul ciclului evolutiv al parazitului, determinînd astfel leziuni superficiale.

De aceea, se vor aborda dermatozele parazitare după criteriul etiologic, începînd cu treapta inferioară pe scară biologică, protozoarele şi continuînd cu agenţii mai complex organizaţi.

Scanned with OKEN Scanner

4.1. BOLI DETERMINATE DE PROTOZOARE

Protozoarele parazite sînt organisme unicelulare care pot provoca boli transmisibile, unele cosmopolite, iar altele, printre cele mai severe, cunoscute în special ca maladii tropicale. Majoritatea sînt boli generale, prezentînd însă importante implicaţii cutanate, uneori mutilante şi invalidante. În privinţa bolilor exotice, este important a fi cunoscute de către dermatologi, pentru a putea fi diagnosticate precoce, la turişti sau persoane venite din diferite regiuni ale globului. În tabel sînt prezentate cele mai importante protozooze cutanate.

Protozoarul	*Boala determinată*
Leishmania donovani	Leishmanioza viscerală
Leishmania tropica Leishmania major Leishmania aethiopica	Leishmanioza cutanată din lumea veche
Leishmania mexicana Leishmania braziliensis Leishmania peruviana	Leishmanioza cutanată din lumea nouă
Leishmania braziliensis Leishmania donovani Leishmania aethiopica	Leishmanioza cutaneo-mucoasă
Toxoplasma gondi	Toxoplasmoza
Trypanosoma gambiense Trypanosoma rhodensiense	Boala somnului
Trypanosoma cruzi	Boala Chagas
Entamoeba histolytica	Amibiaza

4.1.1. LEISHMANIOZELE

Leishmaniozele sînt parazitoze cu expresie clinică foarte variată, provocate de protozoare flagelate, din familia Trypanosomidae, genul Leishmania.

Parazitul a fost descoperit în anul 1885 de Cunningham.

Noţiunea de leishmanioză a apărut în momentul în care s-au putut compara morfologic paraziţii găsiţi în 1903 de către Leishman şi apoi de Donovan, în leziunile de Kala-azar, cu agentul patogen al „Butonului de orient" descris de Borovsky în 1898 şi ulterior de Wright în 1903. Descoperirea de către Vianna în 1911 a unor protozoare analoge în unele ulceraţii cutaneo-

Lw. 103517

Scanned with OKEN Scanner

mucoase, observate în America tropicală, a completat această nouă familie de microorganisme.

Protozoarele Leishmania sînt descrise sub două forme:

— Corpusculii Leishman-Donovan (L—D), cunoscuți și sub numele de leishmania sau amastigot (lipsit de flagel). Sub această formă, parazitul este ovalar, măsoară 2—6 μ pe 3—4 μ. Amastigotul are o membrană externă (periblast) și 2 nuclei, dintre care unul mare, rotund și unul mai mic ca o baghetă scurtă (blefaroplast). De la acesta pleacă spre periferia parazitului, pe care nu o depășește, un scurt filament cromatic, numit rhizoplast. Corpusculii leishmania se găsesc intracelular în celulele reticuloendoteliale ale vertrebratelor receptive.

— Forma flagelată, numită leptomonas sau promastigot, este alungită, măsurînd 15—20 μ pe 3—4 μ. La aceasta, extremitatea se subțiază treptat și se termină printr-un flagel. Are un nucleu mare rotund și un nucleu mai mic sau blefaroplast. De la acesta pornește un filament, rhizoplastul, care se continuă în afara parazitului cu flagelul liber.

Sub această formă parazitul se găsește în tubul digestiv al artropodelor vectoare sau in vitro în culturi.

În evoluție, leishmaniile trec prin 2 gazde:

— o gazdă vertebrală (om, cîine sau alt vertebrat) la care se găsește exclusiv sub formă de leishmanie (amastigot);

— o gazdă nevertebrată care este o insectă hematofagă, specie de flebotom, la care îmbracă aspectul de leptomonas (promastigot).

Paraziții sînt cultivabili pe numeroase medii, dintre care cel mai utilizat este mediul clasic NNN sau geloză cu sînge de iepure descris de Novy, Mc Neal și Nicolle.

Variatele specii de leishmania sînt foarte asemănătoare, motiv pentru care există încă unele controverse în privința clasificării.

Pînă de curînd era admis că speciile care afectează omul sînt: Leishmania donovani, Leishmania tropica și Leishmania braziliensis. Acestea dau, din punct de vedere clinic, trei categorii de boli:

I. *Leishmaniozele viscerale* sau *sistemice* (Kala-azar).

Agentul etiologic este Leishmania donovani, cu variante geografice deosebite ca putere patogenă, aspect clinic și ecologic. Astfel:

— Kala-azar — indian (Leishmania donovani donovani).
— Kala-azar — chinezesc (Leishmania donovani chinensis).
— Kala-azar — mediteranean (Leishmania donovani infantum).
— Kala-azar est african (Leishmania donovani archibaldi).
— Kala-azar sud american (Leishmania donovani chagasi).

II. *Leishmaniozele cutanate:* sînt provocate de Leishmania tropica și prezintă, din punct de vedere clinic, două aspecte determinate de două variante ale agentului etiologic. Astfel:

— Forma umedă (Leishmania tropica major).
— Forma uscată (Leishmania tropica minor).

Din punct de vedere geografic, aria de extindere este reprezentată de Orientul apropiat și mijlociu, Europa meridională, Africa de nord și Africa tropicală.

III. *Leishmaniozele cutaneo-mucoase* au ca agent etiologic Leishmania braziliensis, pentru America tropicală. Este cunoscută și varietatea Leishmania mexicana, pentru America centrală și sudul Mexicului.

Scanned with OKEN Scanner

Cercetări clinice, imunologice și epidemiologice recente au demonstrat relativitatea acestei clasificări. Într-adevăr s-au descris leishmanioze cutaneo-mucoase în Africa de nord și în Africa tropicală. Există forme cutanate uscate care simulează „Butonul de orient" în unele zone aride ale Americii tropicale.

Din punct de vedere a infecției experimentale, majoritatea rozătoarelor sensibile (popîndăi, hasmteri, muridee), infectate cu paraziți provenind de la diferitele forme clinice (cutanate, cutaneo-mucoase sau viscerale) prezintă o afecțiune univocă mixtă cutaneo-viscerală. De asemenea, există un mare număr de comunități antigenice relevate prin reacția de fixare a complementului, imunofluorescență sau aglutinare.

Din punct de vedere imunologic, leishmaniile erau separate în două mari grupe:

A. Leishmaniile cu tropisme cutanate și cutaneo-mucoase.

B. Leishmaniile cu tropisme esențial viscerale.

Într-adevăr, deși există numeroase comunități antigenice evidențiate prin teste serologice, nu există imunitate încrucișată între aceste două tipuri de protozoare. Astfel, „Butonul de orient" sau leishmaniozele cutaneo-mucoase nu protejează contra bolilor Kala-azar și reciproc, Kala-azar nu conferă imunitate față de leishamaniozele cutanate sau cutaneo-mucoase.

Prin inocularea la unele animale (veveriță și spermofil), s-au putut deosebi leishmaniile cutanate de cele viscerale. Astfel, dacă se practică la veveriță o injecție intradermică cu protozoare cu tropism cutanat sau cutaneo-mucos, se obțin leziuni cutanate localizate, un veritabil „Buton de orient". Dacă se inoculează pe aceeași cale un protozoar cu tropism visceral, nu se înregistrează nici un rezultat sau se constată după o lungă incubație o infecție mixtă cutaneo-viscerală.

În afară de formele clinice menționate, există și cazuri dificil de clasat, ca de exemplu leishmanioze laringeene sau un Kala-azar de origine transfuzională, donatorul prezentînd leziuni cutanate, sau alt caz mai deosebit, de leishmanioză vulvară la o femeie, al cărui contaminator prezentase o recidivă după un Kala-azar est-african.

Unii autori consideră posibilitatea unicității originii leishmaniilor, ale căror tropisme și caractere imunologice sînt determinate de o lungă evoluție în condiții deosebite de mediu și care, în unele împrejurări, revin la un tip primitiv nediferențiat.

Cu toate importantele succese realizate de cercetările referitoare la leishmanioze, nici astăzi nu există unanimitate în privința clasificării paraziților. Diversele specii ale genului fiind morfologic foarte puțin diferențiate, taxonomia actuală se bazează pe manifestările clinice și distribuția geografică a bolilor, pe de o parte și caracterele biologice și epidemiologice ale parazitului, pe de alta.

În consecință, ultima clasificare din cadrul Leishmania (Raport de experți OMS—1984) se prezintă astfel (tabelul 4.1).

Acești paraziți dau următoarele forme clinice de maladii:

I. *Leishmanioză viscerală sau sistemică* (L.V.).

Agenți etiologici: L. donovani cu toate subspeciile.

II. *Leishmanioza cutanată* (L.C.):

Prezintă următoarele variante clinice:

Scanned with OKEN Scanner

1. Leishmanioza cutanată din lumea veche (Ancien Monde) L.C.A.M. Agenți etiologici: L. tropica, L. major, L. aethiopica.

2. Leishmanioza cutanată din lumea nouă (Nouveau Monde) L.C.N.M. Agenți etiologici: L. mexicana, L. braziliensis, L. peruviana.

3. Leishmanioza cutanată difuză (L.C.D.). Agenți etiologici: diverse specii și subspecii ale genului Leishmania, clasate și neclasate. De menționat că Leishmania mexicana pifanoi nu este cunoscută decît în cazurile de L.C.D. din Venezuela.

III. *Leishmanioza cutaneo-mucoasă* (L.C.M.). Agenți etiologici: L.b. braziliensis, L.b. panamensis, L.b. guyanensis — în lumea nouă; L. donovani, L. aethiopica — în Africa.

I. Leishmaniozele viscerale sau sistemice (Kala-azar)

Leishmaniozele viscerale prezintă aspecte clinice diferite, în variatele condiții geografice. Se mai numesc „febra dum-dum", „splenomegalia tropicală", „anemia splenică a copilului" (pentru forma mediteraneană provocată de L.d. infantum), „leishmanioza viscerală americană" (agent etiologic L.d. chagasi).

„Kala-azar", termen indian, înseamnă „boala neagră" și subliniază pigmentația ce apare la unii adulți bolnavi de leishmanioză provocată de L.d. donovani.

Leishmania donovani este, în primul rînd, un parazit uman, dar poate infecta și cîinele. În India boala apare numai la omul adult. În forma mediteraneană sînt infectați, în special, copiii și cîinii. În Africa, rezervorul de paraziți este constituit de diverse rozătoare. Agentul vector, flebotomul, se infestează cu sîngele încărcat cu leishmanii de la un om bolnav de leishmanioză sau de la un animal. În tubul digestiv al flebotomului, leishmaniile se transformă în leptomonas. Acestea se înmulțesc foarte mult prin sciziune binară și blochează esofagul insectei. Aceasta înțeapă altă gazdă, sîngele refluează în plagă și antrenează un număr de leptomonas, care pătrunse în noul organism, se transformă în amastigoți sau leishmania. Sub această formă, Leishmania donovani parazitează celulele reticuloendoteliale, diverse macrofage fixe sau circulante. În interiorul acestora, în urma unui proces de diviziune binară, rupe membrana, intră în alte celule indemne și își continuă ciclul de multiplicare.

Incubația este variabilă (14 zile — 18 luni), fiind mai scurtă în forma mediteraneană (1—2 luni).

Debutul bolii este brutal sau insidios, cu astenie, vărsături, diaree, erupții cutanate și mai ales febră.

Manifestări clinice generale. Cele mai importante simptome alcătuiesc o triadă caracteristică: splenomegalie cu hepatomegalie moderată, anemie cu limfocitoză relativă, febră neregulată („febră nebună"), fig. 4.1.

Alte simptome: hipertrofie ganglionară, scăderea trombocitelor cu sindrom hemoragipar (purpură, sufuziuni sanghine, gingivoragii, epistaxis). Ulcerațiile mucoasei digestive pot provoca hemoragii importante sau diaree, leziuni gangrenoase ale mucoasei bucale de tip noma. Viteza de sedimentare a hematiilor este foarte mult crescută. De asemenea, sînt crescute IgG și mai puțin IgM.

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 4.I

Genul Leishmania

SPECII	L.d. donovani	L. major	L. Tropica	L. aethiopica	L. mexicana	L. braziliensis	L. peruviana
SUBSPECII	L.d. donovani L.d. infantum[a] L.d. chagasi[a]				L.m. mexicana L.m. amazoniensis[a] L.m. pifanoi L.m. garnhami L.n. venezuelensi s	L.b. braziliensis L.n. guyanensis[a] L.b. panamensis[a]	

a) Pentru unii specialişti reprezintă specii separate;

Manifestări cutanate. Pigmentații ale pielii se pot vedea frecvent la adult, de unde denumirea de „boală neagră". În leishmanioza splenică infantilă (varianta mediteraneană) fața copilului are o culoare albă, de „păpușă de porțelan".

Una dintre cele mai importante complicații după Kala-azar, observată deseori în India și rar în China și Sudan, este apariția așa numitelor leishmanide sau leishmanioză dermică post Kala-azar. După 6 luni pînă la 5 ani de la vindecarea clinică a bolii, 5—10% dintre pacienți pot manifesta un anumit tip de leziuni cutanate, care, la început, se prezintă ca pete eritematoase cu aspect de fluture pe eminențele malare trecînd peste baza nasului. Pot, de asemenea, apărea pete hipopigmentate pe mari suprafețe ale corpului. Ulterior, încep să apară papule și noduli infiltrați pe zonele afectate anterior sau pot coexista cu maculele, prezentînd un aspect foarte asemănător cu lepra lepromatoasă sau cu leishmanioza cutanată difuză observată în Venezuela, Sudan și Etiopia. În aceste leziuni pot fi găsiți paraziții care pot constitui surse de infestare pentru flebotomi. Leziunile nu au tendință spre ulcerare. Diagnosticul se pune în aceste cazuri după istoric, aspect clinic și prezența paraziților în leziuni.

Fig. 4.1. — Leishmanioză viscerală (după N. Spencer)

Anatomie patologică. Leishmania donovani parazitează celulele reticulo endoteliale din tot organismul și, în special, organele în care aceste celule sînt mai numeroase. Astfel există o implicare masivă a splinei, ficatului, măduvei osoase, ganglionilor limfatici și plămînilor.

Țesuturile parazitate prezintă o importantă proliferare macrofagică și în unele din aceste celule se pot evidenția corpusculi L.D. (amastigoți).

Evoluție. Netratată, boala duce la caşexie și exitus.

Diagnostic. Diagnosticul de prezumție este sugerat de aspectul clinic, mai ales în regiunile endemice sau în timpul epidemiilor.

Diagnosticul de certitudine se stabilește prin evidențierea paraziților pe frotiuri, efectuate după puncția măduvei osoase, a ganglionilor, a ficatului sau a splinei și prin hemocultură pe mediul NNN. Produsul de puncție sau sîngele bolnavului pot fi inoculate la animalele sensibile ca de exemplu: popîndăul, hamsterul, ariciul.

Scanned with OKEN Scanner

Date utile diagnosticului pot fi furnizate şi de alte investigaţii de laborator. Hemograma arată anemie severă cu leucopenie marcată, însoţită de limfocitoză şi monocitoză relativă. Disproteinemia este evidenţiată prin testul de formol-gelificare preconizat de Napier. Testul constă în adăugarea a 2 picături de formol 34% la 1 ml plasmă de la pacient. Dacă pacientul are leishmanioză viscerală, plasma se gelifică şi se opacifiază. Gelificarea fără opacifiere nu are valoare diagnostică. Se mai utilizează şi reacţia de precipitare a globulinelor prin apă distilată, preconizată de Brachmachari.

Se recomandă şi o reacţie intradermică cu antigen leishmanian, testul cutanat Montenegro. Acesta este negativ în cursul bolii Kala-azar, dar devine pozitiv după vindecare. Din acest motiv, utilitatea lui este mai mult pentru prognostic decît pentru diagnostic.

Recent, OMS propune în locul vechilor tehnici de diagnostic, reacţiile serologice, imuno-enzimatice ELISA şi de imunofluorescenţă indirectă. Acestea nu sînt traumatizante pentru bolnavi, prezentînd concomitent şi avantajul sensibilităţii şi specificităţii.

Diagnostic diferenţial. Din punct de vedere clinic, leishmanioza viscerală trebuie deosebită de malarie, boala Hodgkin, histoplasmoză, bruceloză, septicemie subacută etc.

Epidemiologie. În afară de flebotomi, au mai fost incriminaţi ca vectori posibili Linognatus setosus, un pediculid al cîinelui, precum şi un ixodid, Ripicephalus sanguineus, dar nu s-au adus probe suficient de convingătoare în acest sens.

Ar mai putea exista şi o transmitere directă (fără intervenţia unui vector) de amastigoţi, prin proiectarea acestora de la bolnav la omul sănătos.

Tratament. Pentru tratamentul leishmaniozei viscerale se folosesc medicamente pe bază de antimoniu (săruri organice şi săruri minerale) sau fără antimoniu (diamidine). Dintre sărurile organice, Stibofenul (Fuadin, Neoanthimosan), care este un produs de antimoniu trivalent, dă rezultate foarte bune. Se poate administra i.v., dar este foarte bine tolerat şi i.m. profund.

La adult, se administrează în prima zi 3,5 ml, iar în zilele următoare cîte 5 ml/zi. În primele 5 zile de tratament, injecţiile se fac zilnic, iar ulterior la 2—3 zile interval. Numărul total de mililitri administraţi nu trebuie să depăşească numărul de kg (greutatea bolnavului).

Pentru copil, doza totală pentru un ciclu de tratament este de atîţia mililitri cîte kg greutate are copilul. De exemplu: un copil cîntărind 15 kg va fi tratat cu o doză totală de 15 ml. Această doză poate fi administrată în 10 injecţii, ceea ce înseamnă 1,5 ml/injecţie. Este mai prudent ca primele injecţii să se facă zilnic, utilizînd o doză mai mică pentru testarea tolerabilităţii. Celelalte injecţii se vor face la interval de 2—3 zile.

Un alt medicament utilizat, antimoniatul de N-metil-glucamină (Glucantina) dă rezultate şi mai bune decît Stibofenul în leishmanioza viscerală. Din punct de vedere chimic, este un produs de antimoniu pentavalent. Se prezintă în fiole dozate 0,30 g/ml. Doza zilnică este de 0,10 g/kg. corp/zi repartizată în 2—3 injecţii i.m. Nu se vor depăşi 6 g de produs pe zi, adică 20 ml.

Se mai foloseşte Stibosamina (Neostibosan), de asemenea în injecţii i.m.

La adult, tratamentul se conduce astfel: 100 mg în prima zi, 200 mg în ziua a 2-a şi 300 mg în ziua a 3-a. Se continuă cu 300 mg/zi în serie de 10 zile. Pentru copil, prima doză este de 50 mg, iar celelalte doze de 100 mg.

Scanned with OKEN Scanner

Este bine ca pacientul să rămînă culcat 1 oră după injecţie.

Tratamentul este de 12 injecţii, dar uneori, mai ales în leishmanioza splenică infantilă, pot fi necesare 24 de injecţii.

Dintre sărurile minerale de antimoniu, tartratul dublu de antimoniu şi potasiu şi tartratul dublu de antimoniu şi sodiu sînt foarte eficiente, dar sînt mai toxice şi dificil de administrat.

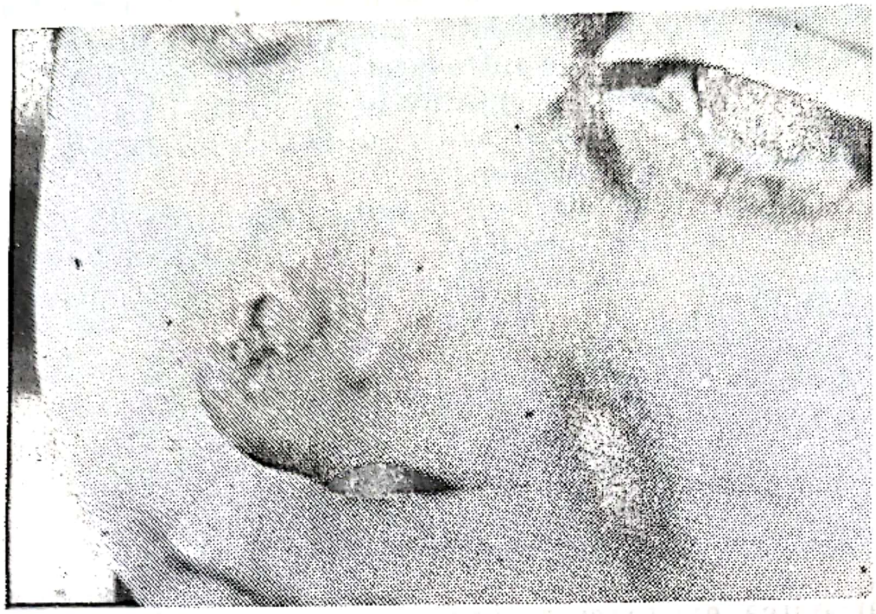


Fig. 4.2. — Leishmanioză cutanată

Metilsulfonatul de pentamidină (Lomidine) face parte dintre diamidine. Se prezintă sub formă de soluţie de 40 mg/ml, care se injectează i.m. în doză de 1 ml/10 kg greutate corporală. Prima injecţie se face cu jumătate de doză. Pentru un ciclu de tratament sînt necesare 8—9 injecţii. Este prudent ca bolnavul să rămînă culcat 1 oră după injecţie.

II. *Leishmanioza cutanată*

Leishmanioza cutanată sau ulcerul oriental este un granulom specific al pielii cauzat de Leishmania tropica. Se mai numeşte şi „Buton de orient" „Ulcer de Alep", de Bagdad, de Biskra, de Delhi, de Yericho, de Ashabad sau „Boala lui Borovsky".

Este răspîndit în Orientul apropiat, în China, în jurul Mediteranei, în diferite regiuni tropicale sau subtropicale (Sudan, Congo, Ciad, Nigeria, Angola) şi în anumite zone din America centrală şi de sud.

Au fost semnalate şi în ţara noastră unele cazuri de boală la persoane întoarse din zonele endemice sau la rezidenţi străini.

În clinica I Dermatologie a spitalului Clinic Colentina au fost diagnosticate şi tratate asemenea forme clinice de leishmanioză cutanată (fig. 4.2).

Debutul bolii se caracterizează prin apariţia unui granulom parazitar în care sînt frecvente histiocite şi macrofage în citoplasma cărora se observă mulţi amastigoţi (corpusculi L-D). Aceştia se înmulţesc, rup membrana celulelor parazitate şi infectează celulele învecinate. Se formează un nodul cutanat care se ramoleşte şi se ulcerează. Ulcerul, cu un diametru de 2—4 cm,

Scanned with OKEN Scanner

este rotund și are pereții și planșeul infiltrate cu celulele reticulohistiocitare cu amastigoți. Fundul ulcerului, datorită florei microbiene supraadăugate, are aspect purulent. După o evoluție care variază ca durată între cîteva săptămîni sau luni, începe procesul de vindecare spontană. Pe fundul ulcerului apar muguri cărnoși și epitelizarea se produce de la centru spre periferie. Vindecarea spontană este urmată de instalarea unor cicatrice indelebile, foarte dizgrațioase. Boala lasă o stare de imunitate de lungă durată.

Pentru a preveni apariția cicatricelor dizgrațioase pe suprafețele de piele descoperite, populația din regiunile endemice își inoculează paraziții în zonele de piele acoperite de veșminte, în scopul imunizării.

Această descriere corespunde noțiunii „clasice" de leishmanioză cutanată. În practică, formele clinice sînt extrem de variate, ca și diversele specii de leishmania care le provoacă.

Recent, un grup de experți OMS, clasifică și descriu astfel leishmaniozele cutanate:

1) Leishmaniozele cutanate din lumea veche (LCAM)

Au ca agenți etiologici 3 specii ale genului leishmania: L. tropica, L. major și L. aethiopica. De asemenea, există leziuni cutanate date de L. donovani. LCAM se prezintă sub următoarele variante clinice:

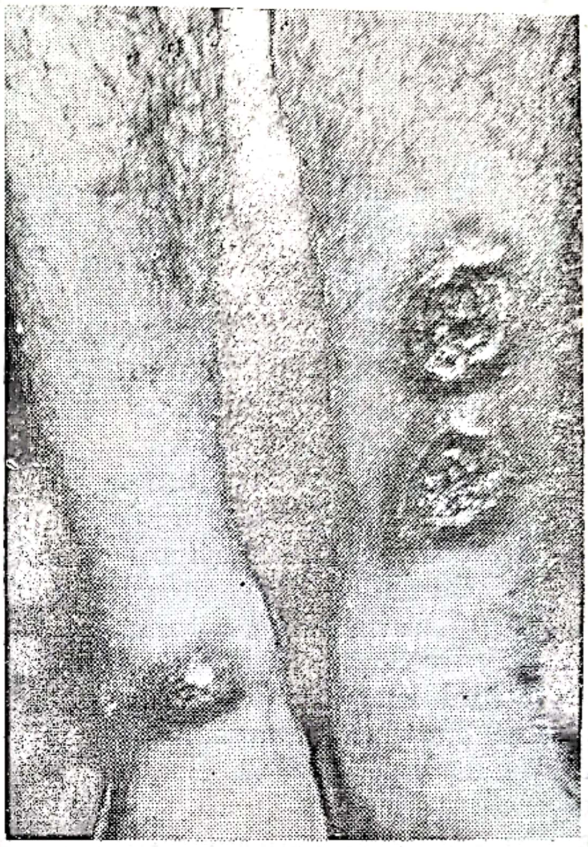


Fig. 4.3. — Leishmanioză cutanată — forma „umedă"

a) Leishmanioza cutanată anthroponotică sau urbană (LCA) provocată de L. tropica. Perioada de incubație este de 2 pînă la 8 luni.

Ulcerația uscată, indoloră, apare mai ales pe față și este acoperită de o crustă negricioasă, densă, aderentă de planurile profunde, înconjurată de un chenar infiltrativ proeminent, în care se găsesc numeroși amastigoți. Rezervorul de paraziți este reprezentat de om, cîine și eventual de șacal. Vectorul, flebotomul femel, se infectează în mare măsură de la omul bolnav, hrănindu-se din ulcerele de tip uscat. Boala, în general, se vindecă spontan, după o perioadă de un an sau mai mult și lasă deseori o cicatrice indelebilă, dizgrațioasă și o imunitate protectoare față de specia omoloagă, dar nu și față de L. major. Caracterul benign al infecțiilor cu L. tropica s-ar datora instalării hipersensibilității mediate celular de tip întîrziat și efectului citotoxic al limfocitelor „Killers" și al macrofagelor.

b) Leishmanioza cutanată zoonotică rurală (LCZ), provocată de L. major (fig. 4.3) are ca rezervor de paraziți rozătoarele sălbatice de cîmp (Rhombomys opimus, Spermophilus leptodactylus etc.) și ca vector pentru infecția umană Phlebotomus papatasi.

Scanned with OKEN Scanner

După o incubaţie care nu depăşeşte 3—4 luni, la locul înţepăturii apare o papulă care se exulcerează în 5—10 zile. Ulceraţia „umedă" este acoperită de o secreţie seroasă sau purulentă, este foarte dureroasă, de formă neregulată, adesea suprainfectată. Foarte frecvent ulceraţiile sînt multiple, confluente, însoţite de limfangite. Spontan aceste leziuni se vindecă greu şi lasă cicatrice importante, dizgraţioase, invalidante.

Imunitatea este de lungă durată atît pentru specia omoloagă cît şi pentru L. tropica.

c) Leishmanioza recidivantă (LR), este o formă clinică cu evoluţie lentă, cronică. Leziunile au aspect tuberculoid sau lupoid, apar în special la nivelul feţei ca elemente active la periferia unei cicatrici. Boala poate dura mai mulţi ani şi este greu de diagnosticat, datorită polimofismului clinic şi rarităţii amastigoţilor în leziuni. Maladia este rebelă la tratament, uneori ia aspect distructiv şi pacientul poate rămîne desfigurat.

d) Leishmanioza cutanată provocată de L. aethiopica poate lua 3 forme principale, după aspectul leziunilor. Astfel, poate fi similară leishmaniozei cutanate urbane, leishmaniozei cutaneo-mucoase şi leishmaniozei cutanate difuze. Majoritatea leziunilor evoluează lent şi vindecarea spontană poate interveni după 1 la 3 ani.

2) Leishmanioza cutanată a lumii noi (LCNM) este provocată de numeroase specii şi subspecii de leishmania. Tabloul clinic este analog cu acela al leishmaniozei cutanate a lumii vechi, dar leziunile sînt, în general, mai grave şi mai durabile.

3) Leishmanioza cutanată difuză (LCD). Această formă clinică, provocată de diverse specii şi subspecii ale genului leishmania, realizează un tablou de leziuni cutanate prezentînd îngroşări ale pielii sub formă de placarde, papule sau nodule, multipli, diseminate în special pe faţă şi pe faţa externă a membrelor (fig. 4.4). Uneori ia aspectul de lepră lepromatoasă. Nu apar ulceraţii şi mucoasele sînt indemne. Boala are tendinţă la recăderi şi nu există vindecări spontane. În Venezeula, parazitul incriminat este L. mexicana pifanoi, în Kenia şi Ethiopia, L. aethiopica. În alte regiuni, nu au putut fi identificate speciile de parazit. Se presupune ca mecanism fizio-patogenic, o tulburare în imunitatea mediată celular.

Diagnosticul. Din punct de vedere clinic, diagnosticul este foarte greu de precizat, din cauza polimorfismului leziunilor cutanate.

Diagnosticul de certitudine se pune prin evidenţierea parazitului în planşeul şi în pereţii ulceraţiei, atît pe frotiu cît şi pe secţiuni histopatologice. Protozoarul, sub formă de leishmania sau amastigot, se evidenţiază în citoplasma celulelor histiocitare şi macrofage. (fig. 4.5).

Serologia nu este specifică de specie. Testul Montenegro (IDR la leishmanină) este pozitiv în leishmaniozele cutanate şi cutaneo-mucoase şi negativ în leishmanioza cutanată difuză.

Este necesar a se diagnostica infecţiile cu L. brasiliensis, deoarece în aceste cazuri se impune şi tratamentul pe cale generală. În acest scop, se izolează parazitul în culturi sau prin inoculare la hamster şi ulterior se studiază caracterele biochimice ale protozoarului, pentru determinarea speciei şi subspeciei.

Diagnosticul diferenţial. Se face cu: pemfigus, infecţii bacteriene banale, lues, lepră, tbc cutanată, rinosclerom, sporotricoză, histoplasmoză, blastomicoză sud-americană.

Scanned with OKEN Scanner

Profilaxia bolii se realizează prin lupta împotriva vectorilor flebotomi, ca și prin combaterea animalelor rezervor de paraziți și, în special, a rozătoarelor sălbatice.

Pe de altă parte, leziunile în evoluție trebuie să fie acoperite cu bandaje, pentru prevenirea posibilității ca insectele vectoare să se infesteze la nivelul

Fig. 4.4. — Leishmanioză cutanată difuză (după F. Aguire)

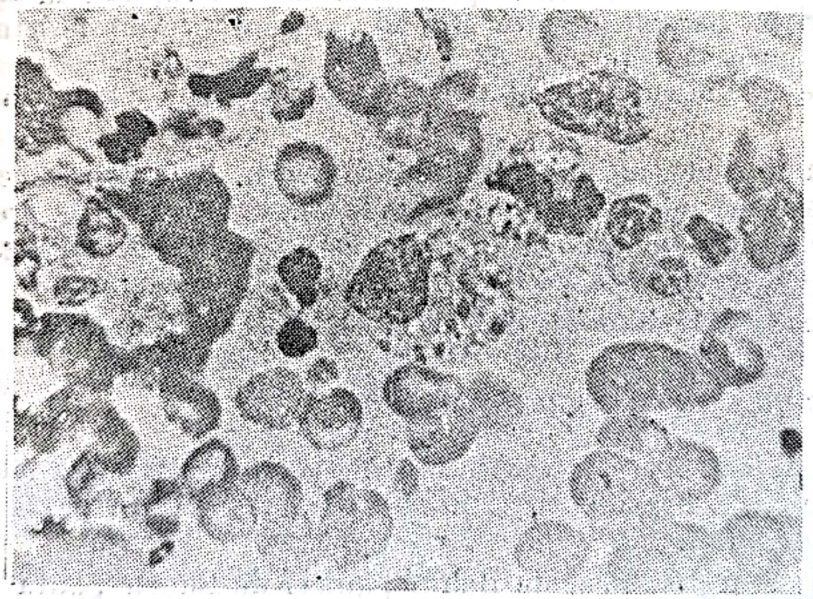


Fig. 4.5. — Leishmanioză — frotiu cu celule macrofage cu amastigoți

lor. De asemenea, bolnavii trebuie avertizați asupra posibilității de autoinoculare și deci de multiplicare a leziunii primitive.

Tratament. Pentru leziunile benigne provocate de L. major, L. mexicana sau L. peruviana și care își au sediul în locuri puțin importante sau puțin

Scanned with OKEN Scanner

vizibile, tratamentul nu este absolut necesar, deoarece vindecarea se poate produce și spontan.

Întrebuințarea antisepticelor în aplicații locale sau a antibioticelor pe cale generală este rareori necesară, în aceste cazuri, pentru a grăbi vindecarea și a obține cicatrice mai estetice. Metronidazolul în doze de 35 mg/kg. corp/zi, într-un ciclu de 10 zile este foarte util. Uneori poate fi asociat cu Eritromicină.

Leziunile nodulare precoce se tratează cu injecții locale cu Mepacrină 5% în 3 reprize, la 3—5 zile interval sau prin injecții intralezionale de 1—3 ml de Stibogluconat de sodiu (în concentrație de 85 mg de Sb/ml) sau de antimoniat de meglumină (în conc. de 85 mg de Sb/ml), repetate în caz de nevoie odată sau de 2 ori la interval de 1—2 zile.

Derivații de antimoniu pentavalent (Glucantime) pe cale generală vor fi administrați în următoarele situații:

— leziuni ulcerate și inflamate;
— leziuni însoțite de limfadenopatie;
— leziuni situate în locuri unde cicatrizarea poate fi invalidantă (de ex. în cazul leziunilor de tip „rural" situate la cot sau pumn);
— leziuni ce pot provoca daune din punct de vedere estetic;
— leziuni cu atingere cartilaginoasă.

Doza în aceste situații este de 10—20 mg de antimoniu/kg. greutate corporală, odată la 24 de ore, pînă la vindecarea clinică și parazitologică, și cîteva zile după aceasta.

În anumite cazuri se preconizează și tratamente fizioterapice și de chirurgie plastică reparatoare.

Pentru leishmanioza cutanată difuză se recomandă izotionatul de pentamidină în doză de 4 mg/kg. corp la interval de 1 săptămînă timp de 4 luni după dispariția paraziților din leziuni, precum și Amfotericina B în doză de 1 mg/kg. corp la intervale de 1 zi sau și mai mari.

Ambele medicamente sînt toxice și administrarea lor trebuie făcută cu prudență.

Leishmaniozele cutanate provocate de L. braziliensis se tratează cu derivați de antimoniu pentavalent pe cale generală, pentru a preveni apariția leishmaniozelor cutaneo-mucoase. Doza este de 10—20 mg/kg. corp de Sb odată la 24 de ore pînă la vindecare, și cîteva zile în plus.

Tratamentul trebuie să dureze cel puțin 3 săptămîni.

III. *Leishmanioza cutaneo-mucoasă* (LCM)

Această afecțiune este răspîndită în special în America latină, avînd ca agent etiologic, L. braziliensis și în Africa unde este provocată de L. aethiopica și L. donovani.

Se mai numește „ulcer de Bahia", „ulcer de Bauru", „uta" (forma cutanată), „espundia" (forma mucoasă), „chicle ulcer", „pian de pădure" sau „yaws de pădure". Apare în focare cu caracter zoonotic. Este transmisă la om de diverse specii de flebotomi din genul Lutzomyia prin înțeparea pielii sau prin strivirea insectelor infestate cu promastigoți pe o piele escoriată prin grataj. Boala poate avea aspect profesional la muncitorii forestieri, muncitorii din plantații, colectorii de cauciuc" („chicleros").

Incubația este relativ scurtă (3 luni).

Scanned with OKEN Scanner

Debutul se caracterizează prin apariția unor papule congestive foarte pruriginoase, care, ulterior, dau naștere la noduli. Aceștia pot abceda și se pot acoperi cu o crustă neagră. În jurul lor se formează cordoane limfatice proeminente pe traiectul cărora apar alți noduli, care la rîndul lor cresc și se transformă în ulcere satelite. Pe fundul ulcerațiilor se evidențiază muguri cărnoși, friabili. În anumite cazuri, acești muguri proliferează, înlătură crusta și prezintă o suprafață umedă și sîngerîndă în relief, constituind forma lardacee inițială, constituind forma uscată. Din punct de vedere al simptomelor de ordin general, pot apărea: febră, dureri articulare, curbatură.

Ulcerațiile trec și la mucoasele învecinate. Această formă clinică a maladiei este cunoscută și sub denumirea de „uta". Leziunile de pe mucoase pot apărea și prin metastaze la distanță. În aceste situații, ulcerele se situează pe mucoasa bucală, faringeană și mai ales nazală. Se pot forma leziuni distructive importante. Această formă clinică este denumită de localnici „expundia".

Boala are o evoluție lungă, trenantă. După un mare număr de ani, se pot produce vindecări spontane mutilante sau invalidante.

Tratament. Se pot utiliza derivați de antimoniu trivalent ca Stibofenul (Fuadin), singur sau asociat cu Stibosamina (Neostibosan).

Se mai folosesc diamidinele sub formă de dimetilsulfonatul de pentamidină (Lomidine). Acesta, sub formă de soluție 40 mg/ml, se injectează i.m. profund. Doza este de 1 ml pentru fiecare 10 kg. greutate corporală. Injecțiile se fac zilnic sau la 2 zile.

Un ciclu de tratament presupune 9—10 injecții.

4.1.2. TOXOPLASMOZA

Toxoplasmoza este o boală parazitară provocată de un protozoar din specia Toxoplasma gondi, genul Isospora, familia Eimeriidae, ordinul Coccidia. Parazitul produce o antropozoonoză răspîndită în toată lumea, cu manifestări clinice generale și cutanate. Paraziții pot fi izolați și din leziunile cutanate.

Specia Toxoplasma gondi a fost descoperită de Nicolle și Manceau în 1908, și, independent, de Splendore. Primul caz de toxoplasmoză umană a fost descris în 1923 de Janku. Cowen și Paige, în 1939, au stabilit implicarea parazitului în encefalitele congenitale. Alți cercetători, ca Sabin și Feldman, Hutchinson și Frenkel au elucidat diagnosticul și biologia protozoarului.

Etiologie. Toxoplasma gondi sub formă de sporozoit este un parazit de formă semilunară cu o extremitate mai rotunjită, avînd dimensiuni ce variază între 2 și 5μ lungime și 0,5—1,5μ grosime. Nucleul este dispus central sau spre unul din poli. În toxoplasmoză lentă sau cronică se întîlnesc, în diferite organe, formațiuni caracteristice de formă sferică cu diametrul de 130—150μ, numite chiști. Acestea sînt înconjurate de o membrană și conțin, în interior, cîteva sute de toxoplasme.

Ciclul de multiplicare implică o etapă asexuată sau schizogonică și una sexuată sau sporogonică.

Etapa asexuată constă în pătrunderea sporozoitului în celule, diviziunea nucleului în mai multe fragmente (de la 4—6 pînă la 28—30) și formarea merozoiților. Celula parazitată este distrusă și merozoiții eliberați infectează noi celule.

Scanned with OKEN Scanner

Multiplicarea se poate face și prin endopoligenie (formarea de mai multe celule fiice în interiorul unei celule-mamă).

Etapa sexuată se desfășoară numai la pisică, în celulele epiteliale ale ileonului. Formarea gameților masculi și femeli este urmată de fecundația în lumenul intestinal și formarea oocistului. Acesta este eliminat în mediul ambiant, unde se maturizează și poate ajunge la noi gazde în care eliberează 4 sporozoiți și ciclul poate reîncepe.

Boala la pisică, numită coccidioză intestinală, evoluează pe o perioadă de cîteva săptămîni, după care animalul se vindecă.

Paraziful poate infecta multe specii animale, la care însă nu se mai dezvoltă numai în celulele intestinale, ci se generalizează pe cale sanghină. O asemenea gazdă este și omul. Acesta se poate infecta în special pe 3 căi:

— prin oochiștii din materiile fecale de la pisică, ingerați odată cu alimentele poluate;

— prin ingerare de carne cu chiști;

— transplacentar parazitul trece de la mamă la făt.

Infecția se mai poate produce și pe cale aeriană, prin mucoase sau prin soluțiile de continuitate de la nivelul tegumentelor.

În faza inițială, are loc în corpul omului multiplicarea și răspîndirea parazitului pe cale hematogenă. În mod obișnuit, are loc o perioadă de limitare a multiplicării parazitului prin intervenția mecanismelor imune. Protozoarul se localizează în cele mai diverse celule ale gazdei: macrofage, fibroblaști, celule sinusoidale și reticulare, celule alveolare, pulmonare, musculare (chiar și în mușchiul cardiac), celule neuronale și microgliale ale sistemului nervos central. În exsudatul peritoneal și pleural sau în lichidul cefalorahidian pot fi întîlnite și formele libere ale parazitului. În diferite organe, mai ales în creier, ochi și mușchi, se pot forma chisturi care au viabilitate mare și sînt bine tolerate, ducînd la forme de boală cronică sau latentă. Eliminarea paraziților se poate produce pe cele mai diverse căi: urină, fecale, salivă, lapte, secreție oculară, nazală etc.

Rezervorul de paraziți pentru om îl constituie animalele domestice (cîini, pisici, porcine, ovine, bovine), animalele sălbatice (iepure de cîmp, vulpe, veveriță, dihor) precum și unele păsări domestice (găină, porumbel).

Manifestările clinice generale. Se descriu: toxoplasmoza congenitală sau endogenă și toxoplasmoza dobîndită sau exogenă. Toxoplasmoza congenitală este, de obicei, incompatibilă cu viața fătului și duce la avorturi sau reprezintă o cauză frecventă de anomalii congenitale grave dominate de encefalopatii. Toxoplasmoza dobîndită evoluează diferit de la forme fruste sau inaparente, la forme grave.

a) Forma acută este generalizată, prezentînd o simptomatologie ce poate sugera una dintre următoarele entități: miocardita, encefalita, splenita, hepatita, orhita, pneumonia interlobară însoțită de erupții cutanate și icter, limfadenopatia.

b) Forma subacută, cu focare în diferite organe și cu simptomatologie caracteristică topografiei.

c) Forma cronică cu semne de sechele postencefalitice.

d) Forma latentă nu are semne clinice, diagnosticul fiind stabilit numai pe baza testelor serologice sau alergice.

Toxoplasmoza, fie dobîndită, fie congenitală, prin corioretinita pe care o poate produce, este recunoscută ca o cauză frecventă de orbire.

Scanned with OKEN Scanner

La pacienții tratați cu imunosupresoare, toxoplasmoza devine foarte gravă sau fatală.

Manifestări cutanate. Manifestările cutanate pot apărea în cursul toxoplasmozei sub formă de erupții generalizate, noduli sau gome.

În formele acute, erupțiile cutanate generalizate pot fi asemănătoare cu acelea din rubeolă, pot fi maculare, maculopapulare sau papulare. De asemenea, se pot prezenta ca pete purpurice sau leziuni mici petesiale și pot fi urmate de descuamare. Uneori erupția este similară cu aceea din tifosul exantematic. Leziunile cutanate sînt semne de diseminare hematogenă și paraziții pot fi evidențiați la nivelul tegumentului afectat.

În cele mai multe dintre cazurile grave, rash-ul maculopapular intervine în primele săptămîni de boală și persistă 1 sau 6 zile. Este însoțit de semne clinice de stare infecțioasă, ca febră, stare generală proastă, cefalee, curbatură.

În formele medii, de asemenea, poate apare un rash generalizat.

În formele cronice oligosimptomatice, pot să se formeze noduli cutanați și subcutanați pe toată suprafața corpului, inclusiv scalpul. În acești noduli poate fi evidențiat parazitul.

Diagnostic. Diagnosticul toxoplasmozei este foarte dificil din punct de vedere clinic, datorită polimorfismului simptomatologiei.

Diagnosticul de laborator, de asemenea, pune multe probleme și se bazează pe teste directe și indirecte. Metodele directe se referă la punerea în evidență a parazitului. În timpul vieții pacientului, evidențierea protozoarului este foarte dificilă și nu poate fi făcută decît în faza inițială, acută a infecției. În materialul prelevat la autopsie, evidențierea chisturilor specifice, conținînd paraziți, poate confirma cauza decesului.

Testele de diagnostic direct utilizate în laboratoarele de specialitate sînt:

a) Descoperirea parazitului în preparatele proaspete sau frotiuri colorate din sediment de LCR, frotiu de sînge, amprente de măduvă osoasă.

b) Inocularea la șoarece.

c) Preparatele histologice din diverse organe.

Testele indirecte sau sero-alergice interpretate corect pot fi foarte utile în special în diagnosticul formelor evolutive de boală. Cele mai cunoscute teste indirecte sînt:

1. Intradermoreacția cu toxoplasmină. Este indicată în investigațiile epidemiologice de masă și ca test de triaj în cazurile suspecte clinic de boală.

2. Teste serologice care folosesc ca antigen celula toxoplasmică integră:
— Testul Sabin-Feldman;
— Imunofluorescența indirectă.

3. Teste serologice care folosesc antigene obținute prin fracționarea corpului celular:
— RFC;
— hemaglutinarea;
— aglutinarea de particule sensibilizate;
— testul ELISA.

Profilaxia. Este recomandată evitarea contactului cu animalele domestice și sălbatice care pot fi rezervor de paraziți; respectarea normelor de igienă în crescătoriile de animale, la abatoare și folosirea echipamentului de protecție spre a împiedica contactul direct cu paraziții; consumarea ali-

mentelor (mai ales carnea și laptele) numai după o corectă prelucrare termică. Pentru profilaxia toxoplasmozei congenitale, este necesară investigarea gravidelor care prezintă în antecedente avorturi spontane, nașteri premature, nașteri de feți morți sau copii cu malformații și instituirea terapiei în cazurile cu serologie pozitivă.

Tratament. Chemoterapia și antibioterapia sînt efective numai asupra formelor extracelulare în fazele acute sau evolutive de boală. Formele chistice sînt rezistente la orice tip de tratament. Se recomandă pirimetamina (Daraprim, Malocid, Erbaprelin, Tindurin), asociată cu sulfamide de tip sulfadiazină sau sulfametazină.

Tratamentul toxoplasmozei cu asocierea pirimetamină + sulfadiazină trebuie să fie de lungă durată. Jirovec recomandă următoarea schemă de tratament:

În primele 3 zile, dimineața și seara, se administrează zilnic cîte 1 tabletă de 0,025 g de pirimetamină (Daraprim), după mese. În următoarele 18 zile se administrează cîte 1 tabletă zilnic, la prînz. În total se administrează, deci, 24 tablete, adică 0,600 g pirimetamină în curs de 21 de zile. După Jirovec nu trebuie depășită doza totală de 0,750 g de pirimetamină.

Sulfadiazina se administrează în același timp în doză de 4—5 g/zi (divizată în 4 prize zilnic la interval de 6 ore), timp de 21 de zile.

Alți autori recomandă un tratament mai îndelungat. Astfel, M. Voiculescu administrează în prima zi 4 comprimate de pirimetamină (Daraprim), deci 0,250 g × 4 și apoi cîte 1 comprimat/zi timp de 4—6 săptămîni.

Unii cercetători au înlocuit sulfadiazina cu sulfasomidina (Elcosin).

Dintre sulfamidele cu acțiune lentă se poate administra sulfadimetoxina (Madribon) sau sulfametoxipirozina (Kelfizin).

Mai recent, Lafrenz și colab. au folosit cu succes Cotrimoxazolul, asocierea trimetoprim + sulfametoxazol. Aceste două substanțe sînt asociate în proporție de 1 la 5 în același comprimat (Septrin, Bactrim, Biseptol). Preparatul se administrează într-un ciclu de 10 zile în doze de 2 comprimate × 2/zi. Eficiența tratamentului mai este încă în studiu.

Dintre antibiotice se administrează Spiramicina (Rovamyicine), ceva mai slabă ca eficiență decît asocierea pirimetamină-sulfadiazină, dar mult mai bine tolerată. Se poate administra și la gravide. Doza la adult este de 2—3 g/zi timp de 3 săptămîni. La copil, doza este de 20—50 mg/kg . corp/zi.

Spiramicina se mai poate utiliza între 2 cicluri de tratament cu pirimetamină-sulfadiazină.

Un alt antibiotic propus mai recent și care necesită încă cercetări asupra eficienței este dimetilclortetraciclina (Demeclorciclina, Ledermycin, Declomycin).

4.1.3. TRIPANOSOMIAZA AFRICANĂ (boala somnului)

Boala este produsă de paraziți flagelați din familia Tripanosomidae, aparținînd la 2 specii: Trypanosoma gambiense și Trypanosoma rhodensiense.

Prima specie este răspîndită în statele occidentale și centrale ale Africii, iar a doua în regiunile orientale ale aceluiași continent, între paralele de 15°N și S.

Maladia este propagată de o insectă hematofagă aparținînd genului Glossina, denumită popular musca „tse-tse" și care reprezintă gazda nevertebrată a paraziților. Rezervor de infecție pentru Tr. gambiense este numai omul bolnav, în timp ce Tr. rhodensiense are și rezervor animal (antilope, bovine). Glossina transmite și tripanosomiaza bovinelor, astfel încît în aria de răspîndire a muștei „tse-tse" intervine malnutriția prin afectarea șeptelului. Glossina palpalis și Glossina tachinoides transmit în special Tr. gambiense, în timp ce Glossina morsitans și Glossina polidipes sînt vectori pentru Tr. rhodesiense. În tubul digestiv al acestor insecte, tripanosomele urmează un ciclu evolutiv. În ultima fază, denumită „metaciclică", ele se aglomerează în glandele salivare ale insectei și de aici, în timp ce Glossina se hrănește cu sînge, pătrund în pielea gazdei definitive. Musca „tse-tse" rămîne infecțioasă toată viața, aproximativ 8 luni. Se admite ca posibilă și transmiterea mecanică prin alte insecte hematofage, prin transfuzie, lactație sau congenital.

Tripanosomiaza africană (boala somnului) are o incubație de 2—3 săptămîni. La locul de inoculare apare o leziune (șancrul de inoculare). Boala trece prin trei faze și ajunge la sfîrșit letal. În faza limfosanghină parazitul se găsește în sînge. Simptomele caracteristice sînt: febră, adenopatie, semnul lui Winterbottom (fig. 4.6.) tripanide cutanate, edeme, mici semne nervoase. În faza neuromeningee, care se instalează după aproximativ 6 luni, pacientul prezintă tulburări senzitive accentuate, tulburări motorii, reflexe tendinoase modificate, semne cerebeloase și psihice. În faza finală se accentuează sindromul neuropsihic, cu somnolență și tulburări sfincteriene.

Infecțiile cu Tr. rhodesiense sînt mai acute.

Manifestări cutanate. Șancrul tripanosomic este un nodul eritematos al pielii, care poate avea diametrul de 1 cm, cu un halo alb. Nu supurează dar prezintă limfangită și adenită. Șancrul persistă puțin timp și este urmat, în săptămîna a 2-a, de febră și semne generale. În această perioadă, poate să apară un exantem generalizat (fig. 4.7.). Această erupție este de tip eritem polimorf și poate fi pruriginoasă. Leziunile sînt în general policiclice sau circinate. Anatomo-patologic se prezintă ca infiltrate perivasculare nespecifice. Intervin și edeme tranzitorii ale pleoapelor, mîinilor și picioarelor. Pe trunchi pot să apară placarde eritematoase circulare mari. Au fost semnalate și leziuni similare eritemului nodos.

Diagnostic. Diagnosticul de certitudine se bazează pe evidențierea tripanosomelor în preparate din sînge, suc ganglionar sau LCR, prin hemocultură sau prin inoculare la animale (șoarece, șobolan, maimuță).

Investigațiile de laborator mai pot arăta: — anemie cu autoaglutinarea hematiilor; hiperleucocitoză cu monocitoză și plasmocitoză; — VSH crescut; — creșterea IgM; testul de imunofluorescență indirectă sensibil, dar relativ nespecific.

Profilaxia. Se recomandă stîrpirea Glossinelor prin insecticide și eliminarea rezervoarelor de tripanosome prin depistare și tratare.

Tratament. În faza limfatico-sanghină se poate administra, cu succes, Suramina i.m.

Rezultate foarte bune se obțin cu pentamidină (Lomidine).

În faza de invazie a sistemului nervos central se recurge la preparate arsenicale. Se poate administra triparsamida (Triparsone).

Scanned with OKEN Scanner

Medicamentul cel mai utilizat astăzi este melarsoprolul (Arsobal, MelB), o combinație de arsenic trivalent și dimercaprol (BAL). Se găsește în soluție 3,6% în propilenglicol. Se administrează în injecții strict i.v., în doze de 3,6 mg/kg corp, ceea ce revine la 1 ml pentru 10 kg, fără însă a depăși 5 ml. Tratamentul se efectuează în cicluri, fie 3 cicluri a cîte 3 zile, fie 2 cicluri a cîte 4 zile, separate de intervale de 7 zile.

Fig. 4.6. — Tripanozomiază africană — semnul lui Winterbottom (după F. Kleine)

Fig. 4.7. — Tripanozomiază africană — erupție cutanată (după F. Muratroyd)

4.1.4. TRIPANOSOMIAZA AMERICANĂ (boala Chagas)

Tripanosomiaza americană, denumită și boala Chagas, schizotripanosomiază, opilacao, este o afecțiune care predomină în regiunile tropicale ale Americii latine, dar poate fi răspîndită și în alte state ale aceluiași continent (Argentina, Statele Unite).

Etiologie. Agentul etiologic este Trypanosoma cruzi, parazit flagelat din familia Tripanosomidae.

Vectorii infecțioși și în același timp gazde intermediare sînt insecte heteroptere din familia Reduvidae, genurile Triatoma și Rodinius (un tip de ploșnițe zburătoare). Se mai numesc „ploșnițe care sărută" sau „bărbieri" din cauza obiceiului lor de a înțepa în regiunea feței. Tripanosomele ingerate de reduvide, suferă un ciclu evolutiv în tubul digestiv al acestora. În ultimul stadiu, așa numitele forme metacilice se aglomerează în ampula rectală a insectei și sînt eliminate odată cu măteriile fecale, pe pielea gazdei vertebrate. Pătrunderea în organismul acestora se face în mod activ prin escoriațiile pielii sau prin mucoase (oculară, nazală). Ajunse în noua gazdă, tripanosomele invadează celulele sistemului reticulo-endotelial, celulele musculare, nevro-

Scanned with OKEN Scanner

gliale sau epiteliale, unde iau forma amastigotă (leishmania). Se înmulțesc considerabil, producînd aglomerări care constituie pseudochisturi. Prin ruperea membranei pseudochisturilor, unele leishmanii se transformă în tripanosome și sînt antrenate în circulația generală. Paraziții ajung astfel în cele mai îndepărtate puncte ale organismului, inclusiv în sistemul nervos central, unde pot forma alte pseudochisturi. În gazda vertebrată există, deci, în cursul bolii ambele aspecte ale parazitului, de tripanosomă și de leishmanie.

Fig. 4.8. — Tripanozomiază americană (Boala Chagas), semnul Romăna (după H. Spencer)

Evoluție și semne clinice. Boala începe printr-o inflamație la nivelul feței (Chagom) însoțită de limfoadenopatie regională. În cazurile în care infecția este conjunctivală (prin contactul cu degetele murdărite de dejectele parazitului), are loc tumefierea și învinețirea caracteristică a pleoapei ochiului respectiv (semnul Romăna). După 2—3 săptămîni, începe faza acută a bolii cu febră, frisoane, dureri musculare și osoase, tulburări nervoase. În mai toate organele se formeaza pseudochisturi. De o deosebită gravitate este atingerea miocardului și celulelor nervoase ale ganglionilor din cord, ceea ce duce la forme severe de miocardită. Moartea poate surveni în această fază, în 10—15% din cazuri. În cazurile neletale, boala trece în faza cronică. Nu se mai produc leziuni noi, dar se instalează „visceropatiile chagasiene", care sînt mai frecvent de 3 tipuri: cardiopatii chagasiene (foarte frecvente și grave), megaorgane (megacolon, megaesofag, megavezică sau megaureter) și encefalopatii chagasiene cronice. Afectarea tiroidei duce la mixedem, iar lezarea suprarenalei induce apariția addisonismului. Prin atingerea sistemului nervos central, se produc leptomeningite, paralizii regionale, sindrom cerebelos sau encefalopatii chagasiene cronice.

Manifestări clinice cutanate. La nivelul pătrunderii în piele a paraziților, apare o leziune pseudotumorală (chagom), cel mai frecvent pe fața pacientului, dar poate fi, de asemenea, întîlnită și pe torace, spate, abdomen, regiunea inghinală și picioare. Ca și în tripanosomiaza africană, în stadiul acut se poate manifesta un exantem generalizat pruriginos, de tip eritem polimorf, cu leziuni maculopapulare, circinate, pe trunchi. Acest exantem poate fi recurent. Biopsia relevă un infiltrat perivascular nespecific.

Diagnostic. Tabloul clinic și considerentele epidemiologice pot orienta diagnosticul. Diagnosticul de certitudine se pune prin evidențierea parazitului. Aceasta se realizează în faza acută prin găsirea parazitului pe frotiuri de sînge, amprente de organe, biopsii ganglionare, hemoculturi, inocularea la animale și prin așa numitul xenodiagnostic al lui Brumpt. Acesta constă în hrănirea

Scanned with OKEN Scanner

pe bolnav a unor reduvide crescute în laborator. După 3 săptămîni, la cazurile pozitive se evidențiază tripanosome metaciclice în materiile fecale ale insectelor.

În faza subacută și cronică sînt recomandate examenele serologice. Astfel, se utilizează reacția de fixare a complementului cu antigen din culturi de T. cruzi (Testul Machado-Guerreiro), hemaglutinarea și în special imunofluorescența indirectă.

Profilaxia. Este greu de realizat, dat fiind faptul că rezervorul animal este nelimitat: nenumărate animale sălbatice, iar dintre acele domestice, cîinii, pisicile și porcii. Insectele vectoare sînt puțin sensibile la insecticidele de contact. Boala lui Chagas este o maladie a subdezvoltării. Se apreciază că peste 7 milioane de oameni sînt infectați și peste 35 milioane sînt expuși riscului îmbolnăvirii.

Educația sanitară și ameliorarea condițiilor de viață ar putea pune stavilă acestui adevărat flagel.

Tratament. Nu există tratament specific. Se poate administra Levofuraltadona în doze de 30 mg/kg corp/zi, divizată în 3 prize zilnice, timp de 15 zile, urmată de 20 mg/kg corp/zi alte 7 zile, cu unele rezultate încurajatoare.

Un alt derivat nitrofuranic, Nifurtimax (Lampit) pare a da rezultate mai satisfăcătoare. Dozele preconizare sînt: la copilul sub 10 ani — 15—20 mg/kg corp /zi; între 10 și 16 ani 12,5—15 mg/kg corp/zi; peste 16 ani, 9—10 mg/kg corp/zi. Aceste doze se repartizează în cîte 3 prize zilnice.

Tratamentul trebuie condus cu atenție pentru a preveni efectele toxice. Se preconizează de asemenea administrarea Amfotericinei B, tratament care mai necesită studii pentru stabilirea eficienței.

4.1.5. AMIBIAZA

Amibiaza este infecția determinată de Entamoeba histolytica. Cea mai obișnuită formă clinică de boală este dizenteria amibiană, dar pot exista și forme cutanate sau forme metastatice în diverse organe, în special în ficat. Parazitul este cosmopolit.

Faptul pentru care amibiaza se însoțește de manifestări clinice grave numai în zonele calde nu este încă suficient explicat. Se pare că în declanșarea acestor manifestări intervine asocierea cu un agent microbian sau viral.

Etiologie. Entamoeba histolytica este o amibă patogenă. Se poate întîlni sub 2 stadii vegetative: o formă saprofită numită și „minuta" și o formă patogenă numită „magna", hematofagă și histolitică. Forma „minuta" are 15—20μ, trăiește în lumenul intestinului gros și se hrănește cu floră intestinală. Forma „magna" care atinge 20—30μ, este foarte activă. Eliberează enzime histolitice care lezează celulele învecinate, permițînd agentului patogen să pătrundă în țesuturi, unde se înmulțește activ, formînd abcese.

Chistul este rotund, are dimensiuni între 5—20μ, înveliș dublu și în interior pînă la 4 nuclei. Numai forma „minuta" este capabilă să se închisteze. Chiștii sînt eliminați odată cu scaunul și se pot transmite cu apa, cu alimentele poluate sau prin mîinile murdare. Muștele au de asemenea, rolul de a vehicula paraziții. Pătruns în organismul sănătos, parazitul se dechistează și amibele se înmulțesc în colon, mai ales în cec, colonul ascendent și sigmoid. Cînd amiba devine patogenă, intervine boala intestinală, dizenteria amibiană.

Scanned with OKEN Scanner

Ulterior, pot apărea formele metastatice (în ficat, plămîni, creier, splină) prin diseminare hematogenă și formele cutanate.

Manifestări cutanate. Leziuni cutanate produse de Entamoeba histolytica pot apărea prin extensie directă de la un focar al tractului gastrointestinal (colon sau abces hepatic). Astfel, intervențiile chirurgicale pot fi compli-

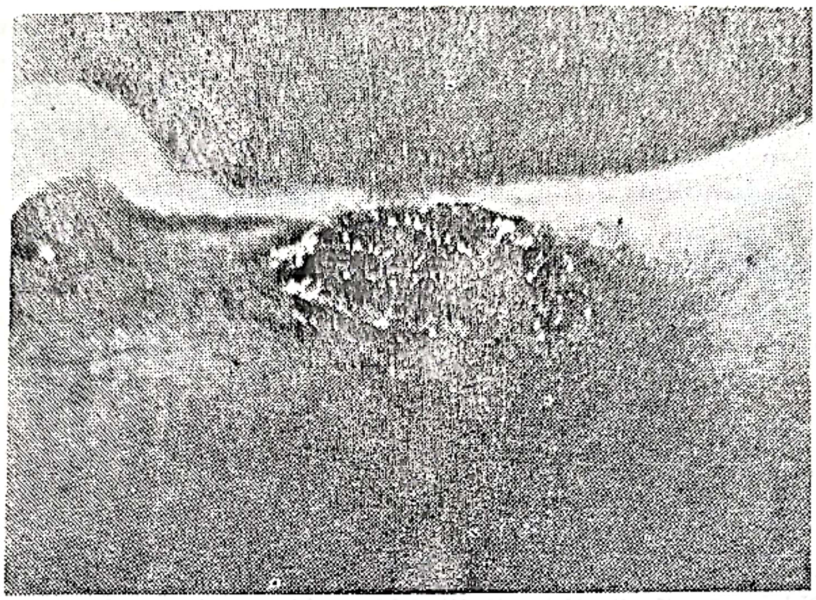


Fig. 4.9. — Ulcer amoebian (după Philip Manson-Bahr)

cate cu leziuni la nivelul inciziilor. În regiunea perianală pot apărea fisuri, abcese sau ulcere pe fese. Este posibilă și inocularea directă prin soluții de continuitate ale pielii pe picioare, pe fese, pe față, la nivelul organelor genitale. De asemenea, sînt semnalate ulcere sau leziuni granulomatoase, apărute în urma diseminării hematogene.

Amibiaza apare și ca boală transmisibilă pe cale sexuală, în special la homosexuali.

Leziunile cutanate pot avea aspect de ulcere extinse, invadante sau granuloame ulcerate (amoeboame). Acestea sînt foarte dureroase și asociate cu adenită satelită. Pot fi însoțite de manifestări urticariene sau eczeme. Leziunile vulvare apar frecvent la copiii cu forme grave de dizenterie amibiană.

Deoarece leziunile cutanate se pot răspîndi rapid și boala poate evolua spre exitus, diagnosticul precoce este foarte important.

Durata bolii poate fi mai scurtă de 2 săptămîni pînă la 2 ani.

Diagnostic diferențial. Leziunile unice pot fi confundate cu: epitelioame, tuberculosis cutis, sifilis, limfogranulomatoză venerianăă.

Diagnostic de laborator. Diagnosticul de certitudine se stabilește prin evidențierea parazitului în forma sa vegetativă, la examenul direct al preparatelor din leziuni. Se prelevează material de la marginea ulcerelor, se îndepărtează țesutul necrozat și se examinează în ser fiziologic între lamă și lamelă. Prezența formelor vegetative de amibe foarte active, cu hematii în endoplasmă, certifică diagnosticul. Examenul histologic din marginea ulcerelor evidențiază, de asemenea, parazitul.

Examenele coproparazitologice pot pune în evidență protozoarul sub forma sa vegetativă sau sub formă de chisturi.

Scanned with OKEN Scanner

Patogenitatea amibelor poate fi cercetată prin inocularea intrarectală la pisică, intracecală la șobolanul alb sau intrahepatică la hamsterul auriu.

Diagnosticul poate fi completat prin evidențierea anticorpilor în serul bolnavului, cu ajutorul diverselor tehnici serologice.

Este important de subliniat că pentru stabilirea diagnosticului de amibiază cutanată nu este esențială implicarea episodului dizenteric. Infecția cutanată poate exista și fără infecția intestinală concomitentă.

Tratament. Emetina este tratamentul de elecție. Doza este de 1 mg/kg. corp pînă la 60 mg/zi. Tratamentul se administrează în cicluri de 10 zile prin injecții subcutanate. Ciclurile trebuie separate prin pauze de 6 săptămini. Rezultate bune se obțin și cu dehidroemetina.

Dintre antibiotice se administrează cu succes Metronidazolul și Tinidazolul.

Tratamentul local cu antibiotice este, de asemenea, necesar.

Tratamentul abcesului hepatic trebuie să se însoțească și de tratarea infecției intestinale, chiar dacă aceasta nu este clinic manifestă.

4.2. BOLI DETERMINATE DE HELMINȚI

Numeroase specii de viermi pot provoca leziuni la nivelul pielii, atît sub forma adultă cît și în stadiul lor larvar.

Trebuie, de asemenea, avut în vedere că foarte multe dintre manifestările alergice de la nivelul tegumentului pot fi determinate de alergene parazitare. Ca și în cazul protozoarelor, helminții pot determina boli tropicale foarte impresionante ca aspect și cu implicații deosebit de grave. În tabel sînt prezentate succint cele mai răspîndite boli cutanate date de helminți.

Nemathelminți	
Enterobius vermicularis (oxyuris vermicularis)	Oxiuriaza
Ankylostoma duodenale	Ankylostomiaza
Necator americanus	Larva migrans
Strongyloides stercoralis	Strongiloidoza
	Larva migrans
Trichinella spiralis	Trichineloza
Wuchereria bancrofti	Filarioza limfatică
Wuchereria pacifica	
Brugia malayi	
Onchocerca volvulus	Oncocercoza
Loa-Loa	Loaza
Dracunculus medinensis	Dracunculoza
Plathelminți	
Cestode	
Taenia solium	Cisticercoza
Echinococcus granulosus	Echinococcoza
Echinococcus multilocularis	
Diphyllobothrium spirometra	Sparganoza
Trematode	
Schistosoma mansoni	Schistosomiaza viscerala
Schistosoma haematobium	și cutanată

Scanned with OKEN Scanner

4.2.1. OXIURIAZA CUTANATĂ

Enterobiaza sau oxiuriaza este o helmintiază intestinală contagioasă datorată nematodului Enterobius vermicularis (sin. Oxyurus vermicularis). Boala are aspect cronic și este rebelă la tratament.

Etiologie. Oxyurus vermicularis sau Enterobius vermicularis face parte din familia Oxiuridae. Este un parazit cosmopolit, dar se întîlnește mai frecvent în țările temperate sau reci. Afectează în special copiii, dar poate fi găsit și la adulți. Nematodul mascul are 0,3—0,6 cm lungime, este subțire ca un fir de ață, alb lăptos. Femela are 0,9—1,2 cm lungime și 0,3—0,5 mm grosime. Extremitatea ei posterioară este foarte subțire, ascuțită și dreaptă (oxiur = coadă ascuțită).

Infectarea se produce prin ingestia de ouă de E. vermicularis care conțin larve infectante. În tubul digestiv, larvele liberate din ou coboară în ileon unde devin adulte. Adulții trăiesc în cec. Viața lor este scurtă, femela trăind aproape 30 de zile, iar masculul mai puțin. Femela fecundată coboară, spre anus, unde depune toate ouăle odată, în număr de aproximativ 10 000 în cutele mucoasei anale. Fenomenul are loc mai ales în cursul nopții, în primele ore de somn. În decurs de 4—6 ore, embrionul din ou se transformă într-o larvă infestantă. Purtătorul de paraziți, datorită pruritului anal, ia ouăle pe degete prin grataj și se poate auto-infecta. Ouăle sînt contagioase și pentru persoanele din jur, prin contact direct sau indirect, prin intermediul îmbrăcămintii, alimentelor etc.

Manifestări clinice. Pruritul anal este obișnuit în enterobiază și este provocat de iritația mecanică și alergică a regiunii perianale de către viermi. Gratajul poate duce la scarificarea pielii, eczematizări și infecții piogene. Se produce eritemul regiunii peranale, pot apărea manifestări alergice diverse, urticarii, lichenificări. Oxiurii pot migra în localizări ectopice și pot provoca vaginite la fetițe, salpingite, metroragii la femei adulte precum și alte complicații. Ei pot fi incapsulați prin reacția locală a țesuturilor, în leziuni granulomatoase. Uneori pot produce leziuni pseudotumorale în uter sau în alte organe. Nitzulescu și colab., în 1957, citează cazuri de dermatită liniară provocată de larve de oxiuri la copiii infestați, realizînd un sindrom comparabil cu larva migrans cutanată (fig. 4.10).

Oxiuraza se caracterizează și prin semne generale ca: dureri abdominale, insomnie, anorexie, pierderea în greutate, nervozitate mergînd pînă la nevroză.

Diagnostic. Bolnavii văd și recunosc cu ușurință parazitul în scaun (fig. 4.11). Metodele de evidențiere a ouălor în fecale dau foarte rar rezultate pozitive (în mai puțin de 5% din cazuri). Examenul „amprentei anale" este metoda de elecție pentru diagnostic. Rezultate foarte bune se obțin prin utilizarea bandei adezive în acest scop. Este important ca examenul să se facă dimineața, înainte ca bolnavul să fi avut scaun sau să se fi spălat. Examenul se repetă timp de 7 zile consecutiv.

Profilaxie. Profilaxia individuală este eficientă numai printr-o respectare strictă a regulilor de igienă personală, privind în special curățenia mîinilor și prin măsuri de igienă corporală și a alimentației.

Scanned with OKEN Scanner

Tratament. Se recomandă pentru tratament derivații de piperazină (Nematocton), violetul de genţiană (Oxiuran), pamoatul de pirviniu (Vermigal, Povanyl), pamoatul de pyrantel (Combantrin), și, în special, Mebendazolul (Vermox). Acesta din urmă este considerat deosebit de eficient, administrat cîte 200 mg/zi, cel puțin 2 zile de tratament, separate de o zi pauză. Asocierea cu furazolidon potențează efectul.

Pentru evitarea reinfestării și întreruperea ciclului de multiplicare, este indicat a se aplica în jurul anusului unguent cu oxid galben de mercur 2%.

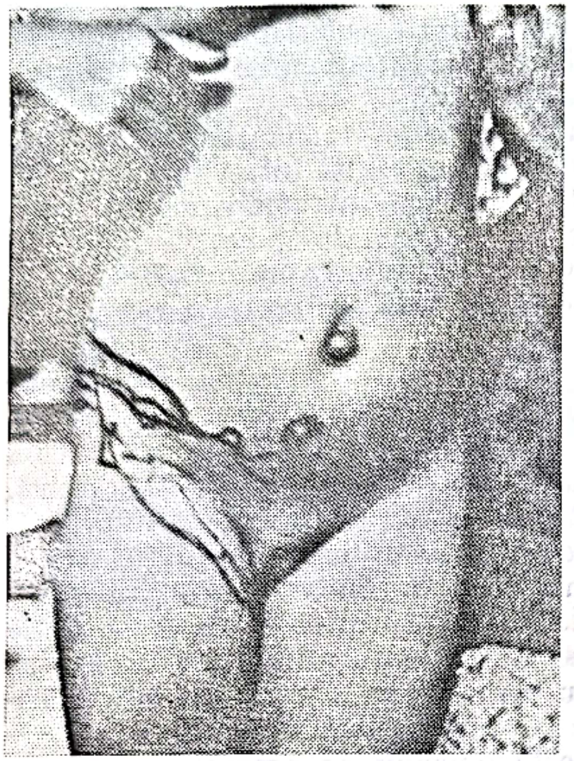


Fig. 4.10. — Oxiurază cutanală (după V. Nitzulescu)

4.2.2. ANCYLOSTOMIAZA

Ancylostomiaza sau ancylostomidoza este o boală cronică determinată de infectarea cu Ancylostoma duodenale și Necator americanus. Pentru parazitarea cu Necator americanus se mai utilizează și termenul de necatoroză. Boala este mai răspîndită în țările calde, deoarece paraziții necesită pentru transmitere o anumită temperatură și umiditate. Astfel de condiții se mai întîlnesc în minele de cărbuni, cărămidării, șantiere de construcții de tunele, motiv pentru care afecțiunea poate apărea sub formă de focare profesionale.

A existat și în țara noastră un asemenea focar la mina Anina, care a fost eradicat în urmă cu 20 de ani.

În prezent, A. duodenale este prevalent în jurul bazinului mediteranean, Orientul mijlociu, China de Nord, Japonia, în timp ce N. americanus este mai frecvent în America, Africa tropicală, Asia de sud și Pacific.

Etiologie și patogenie. Cei doi nematozi, numiți și „viermi cu cîrlig", aparțin familiei Ancylostomidae. Cu toate că o boală asemănătoare clinic ancylostomiazei fusese descrisă de Hypocrate încă din anul 440 î.e.n., viermele a fost pentru prima oară pus în evidență la om de Dubini în 1838. Cu ocazia săpării tunelului Saint Gothard a fost semnalată importanța bolii la om.

În 1911, Loos a descris datele esențiale ale biologiei parazitului.

Ambii nematozi au cicluri de viață asemănătoare. Contaminarea se produce prin pătrunderea larvelor din sol prin piele. Ajunse în circulația sanghină, acestea sînt transportate la inimă și apoi la plămîni, unde pătrund în spațiul alveolar prin ruperea capilarelor. După maturare, larvele urcă prin căile respiratorii pînă în faringe, sînt înghițite, ajung în intestinul subțire, unde se atașează de mucoasă și își încep dezvoltarea spre stadiul adult.

Infectarea cu A. duodenale se poate produce și prin ingestia larvelor care se dezvoltă în intestin, fără să mai migreze spre plămîni. Perioada de incubație a ambelor specii este de 6—7 săptămîni. Viermii adulți au dimensiuni

Scanned with OKEN Scanner

de aproximativ 1 cm lungime. Pot fi diferențiați după configurația extremității anterioare și aspectul ouălelor. Capsula bucală la A. duodenale prezintă cîrlige, iar la N. americanus lame ascuțite, chitinoase. Extremitatea posterioară la masculii ambelor specii este prevăzută cu o pungă copulatoare.

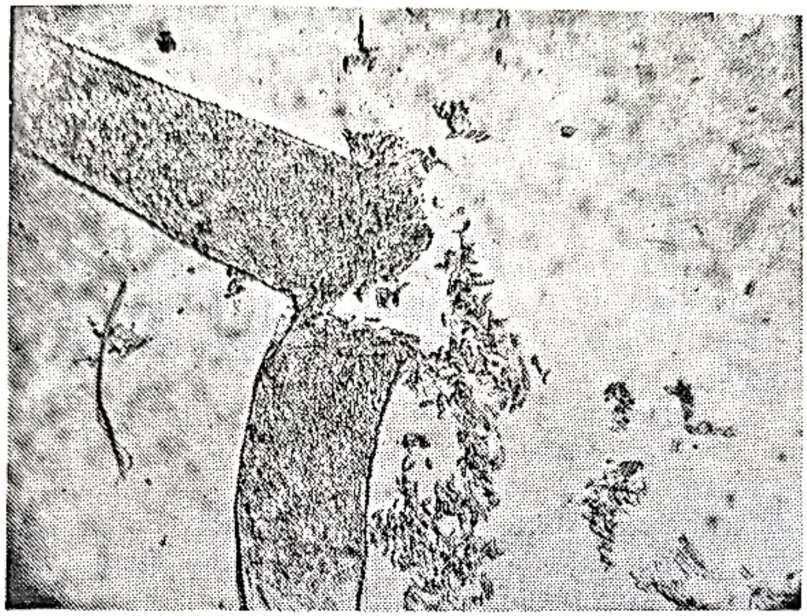


Fig. 4.11. — Oxiur femel cu ouă

Ouăle de formă ovoidă au dimensiuni de 40/60 μ și prezintă în interior 4 blastomere în cazul A. duodenale și 8 blastomere la N. americanus. Ele sînt eliminate cu fecalele și în condiții favorabile (sol cald, umed), larvele eclozate, evoluează de la forma rabditoidă la aceea strongiloidă și devin infectante. Adulții trăiesc în jur de 10 ani, sînt hematofagi și determină atît prin prezența lor cît și a larvelor un sindrom clinic bine conturat în organismul uman.

Manifestări clinice. Intrarea prin piele a larvelor infectante produce de obicei dermatite („rîie de pămînt, rîie de rouă") mai frecvent pe picioare și pe oricare parte a corpului care a venit în contact cu pămîntul.

Inițial, la locul de pătrundere al larvelor apar eriteme și edeme care ulterior evoluează spre erupții papuloase și uneori veziculoase. Papulele sînt infiltrate cu eozinofile și neutrofile. Pe toată suprafața corpului pot apare erupții urticariene. Leziunile se pot infecta secundar sau pot dispărea în curs de 2 săptămîni. În special la indivizii expuși repetat la infectare, larvele pot săpa tunele în piele și astfel să determine apariția sindromului de „larva migrans". În caz de infestări masive, intervin reacțiile pulmonare sub formă de bronșite sau bronhopneumonii. Cînd contaminarea se produce pe cale digestivă, în funcție de cantitatea de larve ingerate, simptomatologia poate fi discretă sau severă, simulînd ulcerul peptic sau colecistita, cu dureri abdominale, greață, diaree, dispnee, astenie, paloare. Caracteristica cea mai importantă a infecției este anemia feriprivă, determinată de pierderile constante de sînge prin intestin, în urma dilacerării mucoasei digestive de către paraziți și a hrănirii acestora cu sînge. În cazurile grave de anemie, pacienții manifestă edeme ale feței și extremităților, hipertrofie cardiacă cu insuficiență circulatorie, scădere în greutate, tulburări nervoase și întîrziere mintală. La nivelul tegu-

Scanned with OKEN Scanner

mentului apar tulburări trofice: pielea devine uscată, aspră cu perspirație redusă; părul este uscat, fragil și fără lustru.

Diagnostic. Diagnosticul clinic este prezumtiv. Diagnosticul de certitudine se stabilește prin detectarea ouălor de paraziți în fecale prin metodele coproparazitologice curente. Intensitatea infecției se poate evalua prin determinarea numărului de ouă pe gramul de fecale (cifra OPG prin metoda Stoll). Metodele larvoscopice (culturi pe cărbune, pe hîrtie de filtru) dau rezultate după 5—6 zile de la preparare.

Eozinofilia poate atinge valori de 60%, dar în general este mai scăzută. În caz de apariție a anemiei, aceasta este de tip hipocrom.

Diagnostic diferențial. Infecția cu ancylostomide trebuie diferențiată de alte helmintiaze care produc simptome asemănătoare (ascaridoza și strongiloidoza) și de malarie sau alte entități patologice care produc anemie.

Dermatita produsă de A. duodenale și N. americanus este foarte asemănătoare cu aceea produsă de larvele de ancylostomide de origine animală sau de strongiloide.

Prognostic și profilaxie. Prognosticul este bun în toate cazurile care primesc tratament adecvat. Profilaxia individuală se realizează prin evitarea contactului tegumentelor cu solul umed, în zonele endemice. Combaterea infecției în țările tropicale subdezvoltate este dificilă. Ea se bazează în primul rînd pe protecția solului față de poluarea cu fecale. Medicamentele necesare profilaxiei în masă nu sînt totdeauna accesibile.

Tratament. Vechiul tratament cu timol mai poate fi încă utilizat.

În ultimul timp s-a realizat un important progres în tratarea ancylostomiazei prin hidroxinaftoatul de befeniu (Alcopar, Naftamon). Pentru orice vîrstă peste 2 ani, doza este de 2,5 g administrată o singură dată, dimineața pe stomacul gol. Bolnavul nu va mînca nimic timp de 2 ore. Tratamentul se repetă săptămînal pînă la negativarea controalelor coproparazitologice. Pentru N. americanus, tetraclorura de etilen este tratamentul de elecție. Doza este de 0,12 ml/kg corp pînă la maximum 5 ml și se administrează dimineața pe stomacul gol. Este necesar, deseori, a se repeta tratamentul după 8 zile. Medicamentul este contraindicat la gravide și la bolnavii de ficat sau rinichi.

Dintre medicamentele mai recente împotriva ancylostomiazei, este foarte eficient pamoatul de pyrantel (Combantrin). Acesta se prescrie în doză unică de 20 mg/kg corp sau în 3 zile consecutive cu doza zilnică de 10 mg/kg corp.

4.2.3. STRONGILOIDOZA

Strongiloidoza este boala parazitară determinată de nematodul Strongyloides stercoralis sau mai rar, și de alte specii ale genului Strongyloides. Afecțiunea este răspîndită în toată lumea, dar se întîlnește mai frecvent la populația unor zone din Africa sau America centrală și de sud.

Etiologie și patogenie. Parazitul a fost pus în evidență, pentru prima oară, de Normand în 1896, în scaunele diareice ale soldaților francezi care luptaseră în Indochina, motiv pentru care boala se mai numește și „diareea de Cochinchina". Ulterior, alți cercetători ca Fülleborn, Nishigori, Faust și alții au adus contribuția lor la elucidarea modului de viață și a rolului patogen al parazitului. Cu toate că ciclul biologic al acestuia se aseamănă din multe puncte

Scanned with OKEN Scanner

de vedere cu acela al genului Ancylostoma, Strongyloides este unicul nematod parazit al omului, care are atît generaţii ce trăiesc libere în mediul exterior cît şi generaţii parazitare.

Omul se infectează, de obicei, prin pătrunderea larvelor prin piele, ceea ce duce la apariţia afecţiunii cutanate denumite „rîie de pămînt strongyloidală". La indivizii cu igienă personală deficitară, larvele rămase cu fecalele pe pielea regiunii perianale, devin infectante şi pot pătrunde prin piele (autoinfecţie externă). În alte cazuri, din motive necunoscute, larvele devin infectante înainte de a părăsi corpul şi reinfecţia are loc intern (autoinfecţia internă). În aceste situaţii, boala capătă o gravitate deosebită şi duce la complicaţii foarte severe. Invazia masivă a diferitelor organe cu larve (larva migrans viscerală) poate provoca miocardite, ileus paralitic, pneumonii sau alte visceropatii, ducînd la caşexie şi exitus.

Manifestări clinice. La prima infecţie, reacţia pielii în urma penetrării larvelor, este moderată. După expuneri repetate, la fiecare loc de pătrundere apar erupţii eritematoase maculare însoţite de prurit intens. Urticaria, de asemenea, apare frecvent şi poate fi generalizată sau localizată la regiunea perianală, torace sau coapse. Uneori pot apărea erupţii veziculopapulare, edeme şi dermatite cu aspecte foarte variate. Larvele din regiunea perianală au tendinţa să migreze prin piele, provocînd apariţia unor traiecte liniare eritematoase ce progresează foarte rapid (5—10 cm/oră), motiv pentru care acest aspect de larve migrans a fost denumit şi „larva currens". Asemenea traiecte pot fi întîlnite mai frecvent în regiunea perianală, pe torace, pe părţile laterale ale corpului, pe abdomen sau pe coapse.

Strongiloidoza intestinală, în afară de tulburările digestive şi acelea ale stării generale, se însoţeşte şi de simptomatologia caracteristică afectării organelor atinse de larvele migratoare.

Diagnostic. Diagnosticul clinic este prezumtiv.

Diagnosticul de laborator este de certitudine şi se stabileşte prin punerea în evidenţă a larvelor infectante. Se examinează materiile fecale, sucul duodenal şi mai rar, după caz, urina, LCR, exsudatele seroase, produsele de expectoraţie. În cazurile în care metodele de rutină nu dau rezultate, se poate folosi metoda Boermann.

Bolnavii prezintă frecvent leucocitoză şi eozinofilie marcată (10—75%).

Diagnostic diferenţial. Strongyloidoza trebuie diferenţiată de ancylostomiază, ulcer peptic, ascaridioză, amibiază, afecţiuni respiratorii etc.

Traiectele lineare urticariene rezultate după migrarea larvelor apar, de obicei, pe suprafeţele de piele acoperite de haine, spre deosebire de „creeping eruptions" provocate de ancylostoma, ce afectează în special tegumentele descoperite.

Prognostic şi profilaxie. Prognosticul este bun dacă se instituie terapia adecvată, dar devine sever la bolnavii cu autoinfestări masive, cu complicaţii sau netrataţi. Infecţia poate fi prevenită prin corecta depozitare a fecalelor şi igienă personală îngrijită.

Tratamentul local al traiectelor de „larva migrans" se efectuează, după metodologia descrisă la capitolul „larva migrans cutanată".

Pentru tratamentul general al strongyloidozei, thiabendazolul (Mintezol) este medicamentul de elecţie. Se administrează în doze de 50 mg/kg corp pe zi, luate într-o singură priză sau în 2 prize pe zi, timp de 2 zile. Tratamentul poate fi repetat după 10—15 zile.

Scanned with OKEN Scanner

4.2.4. TRICHINELOZA

Trichineloza sau trichinoza umană este o maladie deseori severă, datorită infestării cu nematodul Trichinella spiralis, ai cărui adulţi parazitează intestinul iar larvele invadează organismul localizîndu-se în masele musculare. Boala este răspîndită pe tot globul, atît în zonele temperate cît şi în acelea tropicale şi arctice.

Etiologie şi patogenie. Agentul etiologic, Trichinella spiralis, este un nematod mic, masculul avînd dimensiuni de 1,5/0,04 mm şi femela de 3/0,06 mm. Trichinella este vivipară. Ea expulzează sute de larve în peretele ileonului. Acestea, ajunse în circulaţia limfatică şi sanguină, se răspîndesc în tot organismul, dar se închistează numai la nivelul musculaturii striate. Chistul are o formă preungită (300/250μ) ca o lămîie şi este mai larg decît larva spiralată care se găseşte în interior. Omul se poate infecta consumînd carnea de porc care poartă chiştii în musculatură şi care nu a fost bine prelucrată termic. Larvele ajung în intestin, unde sînt eliberate şi devin adulţi. În afară de porc, unele animale sălbatice pot fi, de asemenea, infestate cu Trichinella şi pot constitui rezervor pentru infecţie: urşi, vulpi, mistreţi, şobolani şi altele, după diferitele regiuni geografice.

Manifestări clinice. După o incubaţie de 2—28 de zile, boala debutează cu manifestări digestive ca greţuri, vărsături, colici abdominale, diaree. Apar, de asemenea, edeme palpebrale şi febră. În perioada de invazie, febra se menţine în platou, fiind însoţită de mialgii şi artralgii intense. Masele musculare sînt în tensiune, foarte sensibile, intervin dureri la masticaţie şi la mers, pînă la impotenţă funcţională. Manifestările alergice sînt foarte accentuate, apărînd sub formă de erupţii urticariene polimorfe, eritemato-papuloase, difuze, pruriginoase, edeme palpebrale şi ale feţei, eozinofilie marcată. Faza de închistare a larvelor în musculatură şi de retrocedare a fenomenelor se instalează progresiv. Boala poate fi asimptomatică sau poate avea forme medii şi severe. Cînd intervin complicaţii, sau în caz de organisme cu rezistenţă scăzută, sfîrşitul poate fi fatal.

Diagnostic. Diagnosticul se stabileşte în special pe baza datelor clinice şi epidemiologice. Biopsia musculară, în caz că este pozitivă, asigură diagnosticul prin evidenţierea larvelor în masele musculare de elecţie. Imunodiagnosticul, care se realizează prin diferite teste cutanate şi serologice, trebuie interpretat cu discernămînt, pentru a da rezultate mulţumitoare. Astfel se utilizează: intradermoreacţia cu antigen de Trichinella spiralis, RFC, reacţii de precipitare, reacţia de imunofluorescenţă indirectă. Leucocitoza este precoce (10 000 — 20 000 leucocite) însoţită de eozinofilie foarte crescută (20—80%).

Profilaxie. Prevenirea bolii se face prin controlul cărnii la abatoare şi consumarea acesteia numai după o bună preparare termică.

Tratament. Thiabendazolul (Mintezol) dă rezultate favorabile în faza de diseminare a bolii, în doză de 50 mg/kg corp, maximum 3 g/zi, timp de 3 zile, continuat cu un produs cu acţiune larvicidă: dietilcarbamazina (Loxuran, Notezine) în doză de 6 mg/kg corp, maximum 400 mg/zi la adult, un interval de 10 zile.

Tratamentul cu corticoizi, care reduc fenomenele alergice din cursul bolii, trebuie rezervat formelor severe. Antihistaminicele de sinteză pot fi folosite cu rezultate favorabile.

Scanned with OKEN Scanner

4.2.5. FILARIOZELE

Filariozele sînt boli tropicale endemice cu foarte mare răspîndire, provocate de nematode cu corp foarte lung şi subţire, cu aspect de fir de aţă, numite filarii. Ele trăiesc în ţesuturile sau cavităţile gazdelor vertebrate. Sînt vivipare, iar larvele, numite microfilarii, pot circula libere în sînge sau pot migra în ţesuturi. Sînt transmise de artropode, în corpul cărora suferă un ciclu evolutiv, pînă devin infectante. În funcţie de localizarea adulţilor, filariozele se împart în limfatice, cutanate şi peritoneale. Printre acestea, în special acelea limfatice şi cutanate prezintă şi interes dermatologic.

4.2.5.1. FILARIOZELE LIMFATICE

I. *Filarioza cu W. bancrofti.* Filarioza Bancroft este determinată de nematodul Wuchereria bancrofti din familia Onchocercidae şi face parte din filariozele limfatice.

Boala este răspîndită în cele mai multe din regiunile tropicale şi netropicale, ca de exemplu, în Orientul apropiat, Extremul orient, Africa (Tanzania, Zair, Madagascar), America de sud (Brazilia, Venezuela, Columbia) etc.

Etiologie. Wuchereria bancrofti este un vierme lung, filiform. Masculul are 4 cm/100μ, iar femela 6—15 cm/300μ. Trăieşte în căile limfatice. Omul este singurul rezervor de paraziţi. Femela, vivipară, expulzează microfilariile care măsoară 300/8μ. În timpul zilei, microfilariile se cantonează în limfă şi capilarele pulmonare, iar noaptea circulă în sîngele periferic. De aici sînt luate de vectori, care sînt ţînţarii din genurile Culex, Aedes, Mansonioides şi Anopheles, cînd aceştia se hrănesc cu sînge. În interiorul insectei, microfilariile suferă năpîrliri şi după o evoluţie ce durează de la 7 la 14 zile devin infectante. Cu ocazia unei înţepături ies afară şi trec activ prin plăgi. Odată pătrunse în corpul omului, larvele migrează în vasele limfatice, unde devin viermi adulţi şi provoacă boala. În interiorul vaselor limfatice, paraziţii se aglomerează în ghemuri şi produc un proces inflamator la nivelul endoteliului vaselor şi al regiunii învecinate. Se poate produce obliterarea vaselor limfatice.

Manifestări clinice. Infecţia primară şi infecţiile la copii sînt deseori asimptomatice. Uneori se observă numai o uşoară adenopatie. Infecţiile manifeste clinic pot prezenta o fază inflamatorie sau acută şi o fază obstructivă sau cronică. Primele simptome apar la cîteva luni după infectare sau mult mai tîrziu. Toxinele parazitare dau tulburări alergice la distanţă. Bolnavul prezintă febră, stare generală proastă, frisoane, edeme cutanate, limfangite, limfadenite, leucocitoză şi eozinofilie foarte ridicată (uneori pînă la 70%). Ca tulburări locale, pot apărea dureri şi tumefierea unei extremităţi. La nivelul pielii, se pot vedea noduli limfatici proeminenţi, roşii şi induraţi. Inflamarea vaselor limfatice poate induce la suprafaţa pielii eriteme ce se deplasează sub formă de benzi spre extremităţi. Edeme fugace şi erupţii urticariene pot apărea în diferite părţi ale corpului. Foarte frecvent este afectată sfera genitală. În urma localizării viermilor la nivelul scrotului, se produc orhite, funiculite, epididimite şi varicocele. Deseori pacienţii evoluează spre stadiul cronic al bolii. Se produc inflamaţii cronice, obstrucţia vaselor limfatice, avînd drept consecinţă varice limfatice, elefantiazisul picioarelor, mîinilor, vulvei sau scrotului (fig. 4.12 şi fig. 4.13). În cazurile avansate de elefantiazis, pielea se îngroaşă, se înăspreşte, devine rugoasă şi se fisurează. Ţesutul celular

Scanned with OKEN Scanner

subcutanat se hiperplaziază, ceea ce duce la apariţia unui edem dur ce nu lasă godeu.

Patogenie. Cea mai importantă reacţie la prezenţa nematodelor în canalele limfatice este endolimfangita cu sau fără perilimfangită. Moartea viermi-

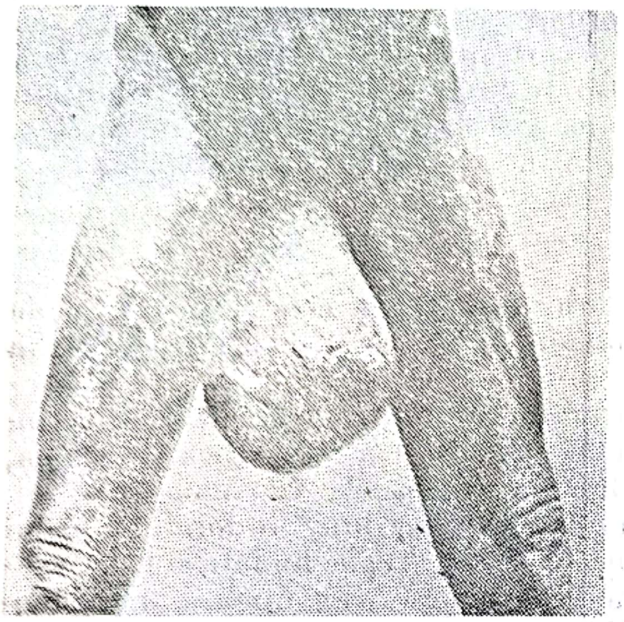


Fig. 4.12. — Elefantiasis al scrotului provocat de Wuchereria bancrofti (după J. Danfield)

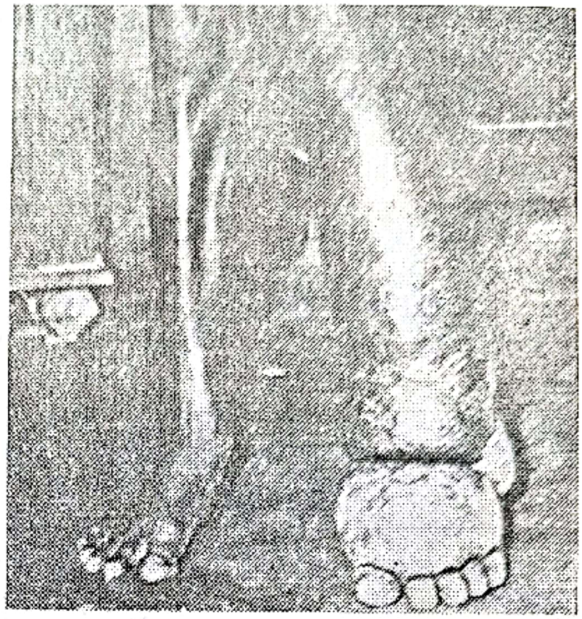


Fig. 4.13. — Elefantiass al gambei provocat de Wuchereria bancrofti (după C. J. Hackett)

lor duce la apariţia unei reacţii granulomatoase, care aproape întotdeauna induce obliterarea canalelor limfatice. Blocarea acestora provoacă complicaţii foarte grave ca elefantiazis, varice limfatice. Ruptura varicelor limfatice duce la sinovite, hidrocele, limforee, chilurie, ascită chiloasă. La nivelul elefantiazisului, ţesutul celulelar subcutanat se hipertrofiază şi se fibrozează. Papilele dermice sînt mărite şi glandele sebacee atrofiate sau complet distruse. Frecvent intervin suprainfecţii bacteriene, în special streptococice.

Diagnostic diferenţial. Limfangitele şi elefantiazisul datorate infecţiei filariene trebuie diferenţiate de aceleaşi manifestări determinate de infecţiile bacteriene. Acestea din urmă sînt mai acute şi răspund la terapia specifică antimicrobiană.

Filarioza produsă de Brugia malayi se diferenţiază pe baza testelor de laborator.

Diagnostic. Tabloul clinic şi datele anamnezice, care relevă expunerea pacientului la infectarea cu paraziţi, orientează diagnosticul.

Dintre investigaţiile de laborator, eozinofilia care apare crescută în faza de început, poate lipsi în perioada complicaţiilor elefantiazice. Testul Mazzotti, de provocare a eozinofiliei cu dietilcarbamazină, este, de asemenea, un indicator de prezumţie. Acesta constă în administrarea unei doze minime de dietilcarbamazină, care provoacă liza brutală a microfilariilor şi produce bolnavilor o stare de rău, cu prurit intens şi creşteri semnificative ale eozinofiliei, în decursul a 30′ pînă la o oră.

Diagnosticul de certitudine se pune prin evidenţierea microfilariilor în sîngele prelevat noaptea, în punctatele ganglionare sau în colecţiile limfatice.

Scanned with OKEN Scanner

Reacţiile serologice sînt de valoare îndoielnică, mai ales la pacienţii din zonele endemice.

Profilaxia. Controlul filariozei se realizează prin lupta contra ţînţarilor, tratarea bolnavilor şi chimioprofilaxia individuală a persoanelor expuse infecţiei.

II. *Filarioza cu Brugia malayi.* Această infecţie este produsă de filaria Brugia malayi şi se întîlneşte în Noua Guinee, Indonezia, Filipine, Japonia, Ceylon, India, China, Malaezia, Thailanda şi alte regiuni din Extremul orient. Parazitul este morfologic şi biologic asemănător cu W. bancrofti. Se deosebeşte de acesta prin faptul că este mai mic ca dimensiuni şi are ca rezervor de virus în afară de om şi unele animale (maimuţe, pisici).

Microfilariile au periodicitate nocturnă. Ţînţarii vectori aparţin genurilor Mansonia şi Anopheles. Filaria Brugia malayi produce mai puţine manifestări clinice decît specia W. bancrofti. Pe lîngă leucocitoză şi eozinofilie ridicată, aceasta nu determină decît adenopatii multiple (în special axilare şi epitrohleene), iar elefantiazisul pe care îl produce se mărgineşte la porţiunea gambei dintre genunchi şi gleznă, realizînd ceea ce se numeşte „cizma filariană".

III. *Filarioza cu W. pacifica.* Această filarioză este răspîndită în Polinezia şi este cauzată de nematodul filarian W. pacifica. Agentul etiologic se deosebeşte biologic de W. bancrofti prin aceea că nu are periodicitate în apariţia microfilariilor în circulaţia periferică, acestea putînd fi prezente în sînge atît ziua cît şi noaptea.

În consecinţă, insectele vectoare sînt unele culicide care atacă ziua cum este Aedes pseudoscutelaris, dar şi culicide care atacă noaptea, ca de exemplu Culex fatigans.

Din punct de vedere clinic, spre deosebire de maladia provocată de W. bancrofti, filarioza cu W. pacifica produce elefantiazis în jumătatea proximală a corpului, la membrele superioare, iar la femeie — şi la sîni.

Tratamentul filariozei limfatice. Dietilcarbamazina (Loxuran, Notezine) este medicamentul de elecţie. Se administrează în 3 prize de 2 mg/kg corp/zi, timp de 10—15 zile. Acţionează prin opsonizarea microfilariilor care vor fi atacate de fagocite. Pentru omorîrea şi a paraziţilor adulţi, Woodruf şi colab. propun o doză mai ridicată, de 3 ori cîte 3 mg/kg corp/zi, într-un ciclu de 21 de zile.

Infecţiile supraadăugate se tratează cu antibiotice.

Elefantiazisul se ameliorează prin bandaje elastice şi intervenţii chirurgicale.

4.2.5.2. FILARIOZELE CUTANATE

I. *Oncocercoza.* Oncocercoza este o filarioză cutaneo-dermică cronică, ce se caracterizează prin manifestări cutanate, noduli chistici subcutanaţi şi leziuni oculare foarte grave, care pot determina frecvent cecitate („cecitatea rîurilor"). Boala este provocată de filaria Onchocerca volvulus răspîndită în Africa şi Orientul apropiat şi de Onchocerca coecutiens răspîndită în America centrală.

Etiologie. Cele două specii de filaria au caractere morfologice identice, motiv pentru care mulţi autori nu le consideră diferite. Există între ele, totuşi, deosebiri biologice importante, care pledează pentru dualitate. Filaria adultă prezintă un corp alb-opalescent cu un dimorfism sexual marcat. Femela este

Scanned with OKEN Scanner

mai mare, are 50—70 cm lungime/300 μ diametru. Este ovovivipară, uterul ei conținînd numeroase ouă și embrioni. Masculul măsoară numai 2—5 cm lungime/130μ diametru, prezentînd extremitatea posterioară curbată. Adulții trăiesc 10—15 ani. Femela expulzează fără periodicitate microfilarii de 300μ/3—8μ care migrează prin dermul și hipodermul pielii. Au o mare predilecție pentru globii oculari. Vectorii, muște hematofage din genul Simulium (Simulium damnosum, S. neavei, S. ochraceum etc.), înțeapă în timpul zilei și iau microfilariile din sucul dermic. Evoluția parazitului are loc în mușchii toracici ai insectei. După 7 zile, apar microfilariile infectante. Ele se află în trompa insectei și în momentul cînd insecta înțeapă, pătrund activ în piele, unde devin adulte în 3—10 luni. Viermii maturi trăiesc în țesutul celular subcutanat, unde pot rămîne izolați sau se aglomerează în ghemuri care alcătuiesc nodulii subcutanați (oncocercoame).

Fig. 4.14. — Oncocercoză (după C. C. Cherterman)

Manifestări clinice. Incubația este de 10—12 luni. Simptomatologia se grupează deobicei în 3 sindroame: sindromul cutanat, sindromul chistic și manifestările oculare. Leziunile cutanate din oncocercoza provocată de O. volvulus, se caracterizează prin erupții pruriginoase, papule, pustule și cruste intensificate de gratajul bolnavului, constituind un tablou de ansamblu denumit și „rîia filariană" sau „crau crau". Progresiv pielea suferă un proces de hiperkeratoză, de parakeratoză și o degenerare a fibrelor elastice cu atrofie. Se produce o infiltrație cu leucocite, eozinofile, limfocite și histiocite. Pot apărea leziuni de hiperpigmentare sau macule hipopigmentare ce pot fi confundate cu lepra tuberculoidă sau cu unele treponematoze. Transformarea lichenoidă a tegumentului constituie un stadiu avansat al oncodermatitei, însoțit de „piele de șopîrlă", de suprafețe cutanate scuamoase distribuite variabil, iar la față de „facies leonin". Tulburările limfatice se manifestă prin adenite nedureroase, în special la nivelul ganglionilor inghino-crurali. În această regiune, masa ganglionară nu mai poate fi menținută de pielea care și-a pierdut elasticitatea; ea alunecă în jos formînd un pseudoadenolimfocel. De asemenea, O. volvulus poate produce elefantiazis scrotal.

În timp ce oncocercoza produsă de O. volvulus respectă fața, boala produsă de O. coecutiens induce leziuni și la acest nivel. Pielea devine roșie și dură ca și cum ar fi afectată de erizipel, motiv pentru care sindromul poartă chiar numele de „erizipela de la costa". Cînd maladia se cronicizează, culoarea roșie se modifică, devenind lividă, verzuie. Urechile mărite și îngroșate capătă aspect de elefantiazis auricular. Nodulii formați de O. volvulus sînt situați, în marea lor majoritate, pe trunchi și membre, în timp ce aceia induși de O.

Scanned with OKEN Scanner

coecutiens își au sediul, în proporție mai importantă, pe cap. Uneori nodulii, care pot avea aspect chistic, se inflamează prezentîndu-se ca tumefieri locale eritematoase și pruriginoase, probabil din cauza evadării în jurul lor a unui număr mai mare de microfilarii. Nodulii produși de O. coecutiens au capacitatea de a eroda oasele craniului, leziunea putînd progresa pînă la perforare (fig. 4.14). Atingerile oculare apar la 50% dintre bolnavi și variază de la semne subiective cu jenă și lăcrimare, pînă la corioretinită și atrofie optică cu orbire. Pe continentul african, boala afectează peste 30 milioane de oameni. Există state africane în care 1/3 din locuitori sînt orbi. Datorită potențialului ei invalidant, oncocercoza este considerată o boală gravă, cu implicații sociale deosebite.

Diagnostic. Diagnosticul clinic, coroborat cu datele epidemiologice, se impune prin prezența modificărilor cutanate de diferite grade, a oncocercoamelor și decelarea microfilariilor la examenul oftalmoscopic, confirmarea asigurînd-o examenul parazitologic.

Diagnosticul de laborator se bazează pe următoarele teste:

— Prezența microfilariilor în sucul dermic recoltat după procedeul Hooge.

— Prelevarea de lambou dermo-epidermic după procedeul Raynal.

— Prezența microfilariilor în ochi, decelabilă la examenul cu lampa cu fantă.

— Hipereozinofilia care este totdeauna prezentă.

— Testul Mazzotti pozitiv.

Profilaxia. Este foarte greu de realizat și reprezintă încă obiect de studiu pentru OMS. Ea impune depistarea și tratarea rezervorului uman de paraziți cît și lupta împotriva simulidelor.

Tratament. Nodulii accesibili trebuie tratați chirurgical. Microfilariile pot fi combătute cu dietilcarbamazină (Notezine, Hetrazan, Loxuran), administrată în același fel ca în filariozele limfatice, dar în cure repetate. Împotriva filariilor adulte se folosește suramina sodică (Moranyl, Antrypol) i.v. sau i.m., în doze de 20 mg/kg corp, odată pe săptămînă, timp de 6—8 săptămîni. Medicamentul fiind toxic, se impune supravegherea medicală întrucît poate provoca accidente alergice sau nefropatii.

II. *Loaza (Filarioza Loa-Loa).* Loaza sau loaiaza este o afecțiune determinată de migrarea filariei adulte Loa-Loa îndeosebi în țesutul subcutanat, unde declanșează apariția repetată a unei tumefieri fugace: edemul de Calabar.

Datorită localizării paraziților adulți, afecțiunea este considerată de tipul filariozelor cutaneo-dermice, iar prin habitatul larvelor sale, o filarioză sanghină. Transmiterea este asigurată de tăuni din genul Chryspos (muște roșii), care trăiesc în zonele împădurite calde și umede. Boală strict africană, este răspîndită în Golful Guineei, în Africa centrală și de vest, regiuni în care uneori este afectată 90% din populație.

Etiologie. Nematozii adulți trăiesc aproximativ 20 de ani, în continuă mișcare prin țesutul celular subcutanat al zonelor anatomice cu piele subțire, dar trec și în seroase și uneori prin conjunctivele oculare. Femelele măsoară 5—7 cm/600μ iar masculii 3,5 cm/400μ. Femelele expulzează microfilarii de 300/8μ cu periodicitate diurnă. Insectele vectoare, hematofage, iau larvele de la omul bolnav sau unele simiene și după un ciclu de maturare, le transmit altor indivizi prin înțepare. Larvele infectante migrează în țesutul celular

Scanned with OKEN Scanner

subcutanat, unde devin adulți în decurs de aproximativ un an. Microfilariile apar în sîngele periferic la 5—6 luni de la infecție.

Manifestări clinice. Simptomele clinice sînt dominate de manifestările cutanate și conjunctivale, produse de migrarea filariei adulte sub piele și în spațiul subconjunctival. Edemul de Calabar este sindromul caracteristic, constînd dintr-o tumefiere cu diametrul de aproximativ 5 cm, de natură alergică, nedureroasă, fugace, avînd consistență dură și persistînd de la cîteva ore la mai multe zile. Apariția este precedată de o durere ascuțită, prurit marcat, uneori chiar de erupții urticariene și intervine în special la mîini, picioare sau față. Migrarea subtegumentară a filariei se manifestă prin furnicături, prurit, durere. Nematodul apare sub forma unui cordon palpabil, uneori cu deplasare rapidă de circa 1 cm/minut.

Migrarea subconjunctivală în filarioza oculară se traduce prin iritație locală marcată, conjunctivită cu fotofobie, lăcrimare, prurit, senzație de corp străin. Filaria apare sub conjunctivă, îndeosebi în jumătatea sa inferioară, traversînd suprafața globului ocular. Manifestările generale însoțesc uneori migrarea filariei, sub formă de urticarie generalizată, subferbilitate, edeme.

Diagnostic. Diagnosticul de certitudine se stabilește prin evidențierea filariei adulte în cursul migrării cutanate sau oculare, cît și a microfilariilor în sîngele periferic prelevat ziua, în special între orele 10—12. Se practică examenul frotiului de sînge colorat cu Giemsa cît și examenul picăturii groase.

Testul Mazzotti (de sensibilizare la dietilcarbamazină) prezintă un înalt grad de pozitivitate.

Eozinofilia poate ajunge pînă la 20—30%.

Diagnostic diferențial. Edemele pot fi confundate cu edemele alergice produse de alte filarii sau cu edemele fugace din tripanosomiază.

Prognostic și profilaxie. Prognosticul este bun în caz că este instituită terapia specifică. Profilaxia include utilizarea larvicidelor pentru distrugerea vectorilor și chemoterapia în masa populației din zonele endemice. Astfel, administrarea dietilcarbamazinei în doze de 5 mg/kg corp /zi timp de 3 zile consecutiv în fiecare lună, previne infecția.

Tratament. Dietilcarbamazina (Notezine, Loxuran) dă rezultate foarte bune în doze de 3 × 2 mg/kg corp/zi, în cicluri de 28 de zile. Sînt omorîte atît microfilariile cît și viermii adulți. În caz de eșec, tratamentul se reia după 3 luni. Tratamentul local constă în extracția chirurgicală aseptică a filariilor din ochi sau din piele.

III. *Drancunculoza.* Dracunculoza, denumită și filarioza de Medina, este o filarioză afro-asiatică, o infecție a țesuturilor subcutanate și profunde, determinată de filaria Dracunculus medinensis, la care omul constituie singurul rezervor de infecție, iar gazdele intermediare sînt reprezentate de crustacee copepode. Boala este răspîndită în Africa tropicală, Orientul mijlociu, India, Pakistan, America de sud și zona Mării Caraibelor.

Etiologie. Filaria Drancunculus medinensis (Filaria de Medina, viermele de Guineea) este primul helmint cunoscut în patologia umană încă din antichitate. Este un vierme foarte mare. Adultul femel atinge 70—120 cm lungime și 1—2 mm grosime. Masculii au numai cîțiva cm. Femela gravidă migrează spre piele, de obicei spre picioare sau mîini, unde produce o ulcerație prin care extremitatea anterioară a viermelui apare la suprafață. Cînd vine în contact cu apa, viermele expulzează un mare număr de microfilarii. Emi-

Scanned with OKEN Scanner

siunea de larve se face treptat, pînă cînd uterul se golește de toate larvele (aproximativ 3 milioane). Larvele devin mobile în apă, de unde, pentru a-și continua dezvoltarea, trebuie să fie înghițite de gazda intermediară, un crustaceu copepod minuscul, Cyclops coronatus. Larvele ingerate migrează în cavitatea generală a crustaceului unde năpîrlesc de 3 ori și devin infectante în scurt

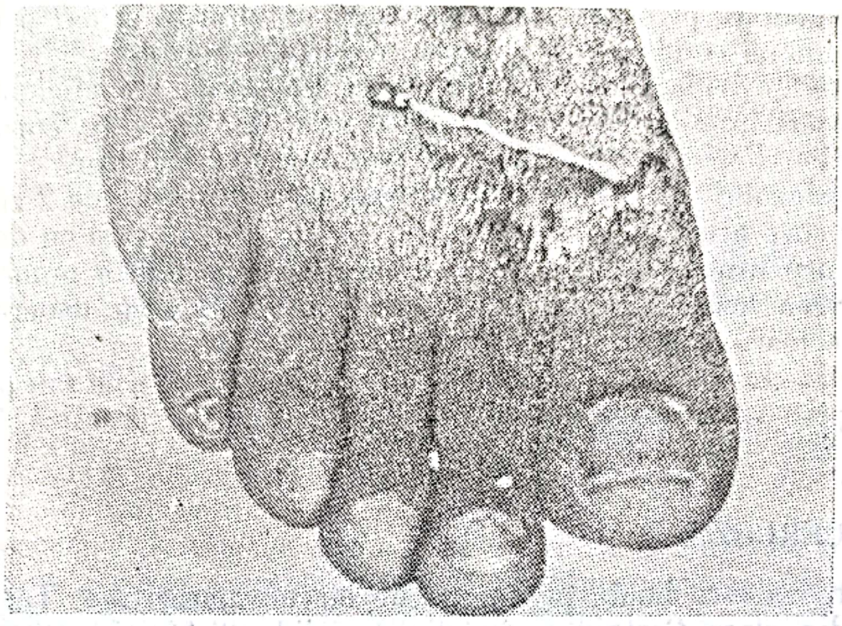


Fig. 4.15. —Drancuculoză (după P. H. Manson-Bahr)

timp. Oamenii se contaminează bînd apa care conține copepode infestate. Din intestinul omului, larvele migrează în țesutul celular retroperitoneal, unde se maturizează și devin adulți în 8—12 luni. Adulții masculi mor în țesuturi după fecundare, în timp ce femelele migrează spre piele. Omul se poate reinfecta în mod repetat.

Manifestări clinice. Prima manifestare clinică devine evidentă după migrarea subcutanată a viermelui. În prima fază a formării leziunii cutanate, apare o reacție alergică intensă în jurul capătului anterior al nematodului, datorită metaboliților toxici eliberați de acesta. Pot interveni simptome generale ca prurit, greață, vomă, diaree, astm, amețeală și stare de rău. Aceste manifestări retrocedează în momentul în care extremitatea anterioară a viermelui apare la suprafață. Leziunea ulceroasă care înconjoară capătul anterior al parazitului este formată din țesut de granulație și este infiltrată cu limfocite, plasmocite, neutrofile și eozinofile. Viermele situat în țesuturile subcutanate este înconjurat de o teacă fibroasă. Deseori intervin suprainfecții bacteriene ale ulcerelor superficiale și ale tecii care înconjoară nematodul, provocînd abcese subcutanate, flegmoane, celulită și septicemie. După remisiunea fenomenelor inflamatorii, apar transformări fibroase. În apropierea articulațiilor acestea pot determina artrite, sinovite, nevrite, ankiloze sau retracția tendoanelor. Viermele poate muri „in situ" și cu timpul se calcifică putînd fi evidențiat radiologic. Nematodul femel poate migra aberant în orice regiune a corpului, în orice organ sau țesut, producînd complicații grave, ce necesită intervenții chirurgicale.

Scanned with OKEN Scanner

Diagnostic. Diagnosticul de laborator se bazează pe evidenţierea directă a viermelui sau a microfilariilor la locul de expulzare (fig. 4.15), sau în produsele patologice obţinute prin puncţie. Se poate practica intradermoreacţia Ramsay, cu antigen delipidat din nematozi uscaţi, sau imunofluoreascenţa indirectă. Eozinofilia marcată poate atinge valori de 60%.

Profilaxia. Corecta întreţinere a surselor de apă, combaterea ciclopilor, gazdele intermediare prin dietilditiocarbamat de zinc (Zirame) şi respectarea regulilor de igienă conduc la stăvilirea răspîndirii infecţiei.

Tratament. Niridazolul (Ambilhar) este un tratament eficient care realizează vindecări în 90% din cazuri. Doza este de 25mg/kg corp/zi într-un ciclu de 10 zile. Femela omorîtă poate fi extrasă foarte uşor.

Thiabendazolul (Mintezol) se utilizează în tratamente de 2 zile, cu doza de 50 mg/kg corp atunci cînd viermii sînt puţini numeroşi şi cu doza de 75—100 mg/kg corp într-o singură zi, cînd paraziţii sînt foarte numeroşi.

Extragerea nematodului în acest caz se face mai greu, deoarece cuticula lui îşi pierde rezistenţa şi se poate rupe foarte uşor.

Extracţia chirurgicală a viermelui prin tehnici moderne sau prin metoda ancestrală (prin înfăşurarea progresivă pe un băţ) se practică frecvent cu rezultate bune.

4.2.6. CISTICERCOZA

Cisticercoza este boala provocată de larvele paraziţilor Taenia solium, viermi laţi din clasa Cestoidea, familia Taeniidae. Afecţiunea survine ca o complicaţie a teniazei, în urma cantonării larvelor parazitului (Cysticercus cellulosae) în numeroase organe şi în special în ţesutul celular subcutanat. Boala este răspîndită în toată lumea, dar afectează în special populaţia din regiunile deficiente din punct de vedere al respectării normelor igienico-sanitare.

Etiologie. Cestodul adult, Taenia solium, trăieşte în intestinul subţire al omului, ataşat prin cap sau scolex de mucoasă. Poate atinge o lungime de pînă la 7 m. Segmentele de parazit adult numite proglote, pline cu ouă, ajung odată cu fecalele în mediul exterior. Gazda intermediară care este porcul, poate ingera proglotele. În musculatura porcului se dezvoltă stadiul larvar al parazitului, Cysticercus cellulosae. Omul se poate infecta consumînd carne insuficient prelucrată termic. Larva ajunsă în intestinul omului dă naştere unui nou adult, ce se fixează de mucoasa intestinală şi ciclul reîncepe.

În cazurile în care omul se infectează cu ouă de parazit, pe cale exogenă sau endogenă, embrionii hexacanţi eliberaţi din ouă trec din stomac în circulaţie, se fixează în musculatură, în diferite ţesuturi sau organe şi mai ales subcutanat. La aceste nivele, cestodul în stadiul larvar se închistează, provocînd boala denumită cisticercoză.

Manifestări clinice. Cisticercii, formînd noduli în diverse ţesuturi şi organe tulbură funcţia acestora, provocînd diferite sindroame patologice. Ca boală de piele, afecţiunea este cunoscută sub denumirea de „cysticercosis cellulosae cutis". Nodulii formaţi subcutanat au diametrul de 1—2 cm, sînt elastici, fermi, nedureroşi, neaderenţi de planurile profunde. Numărul lor variază de la 1 la cîteva sute, dar aspectul rămîne mult timp neschimbat. Aceste formaţii pot fi eliminate în urma reacţiilor inflamatorii, sau se pot calcifica.

Scanned with OKEN Scanner

Diagnostic. Din punct de vedere clinic, diagnosticul este mai ușor de stabilit atunci cînd există un număr mai mare de noduli. În caz de nodul unic sau puțini la număr, se pot face confuzii cu tumori benigne ale pielii, fibroame, lipoame.

Diagnosticul de certitudine se confirmă pe baza examenului histopatologic.

Examenul coproparazitologic, prin evidențierea proglotelor și a ouălor de tenie, orientează diagnosticul.

Date utile poate furniza și examenul radiologic prin vizualizarea scolexului calcificat sau a peretelui chistului.

Profilaxie și prognostic. Prognosticul leziunii cutanate este benign. Localizările în diferite organe pot prezenta gravitate prin afectarea funcției acestora.

Profilaxia se face prin tratarea corectă a Teniei solium.

Tratament. Cisticercii se tratează prin extirpare chirurgicală.

4.2.7. ECHINOCOCCOZA

Echinococcoza sau hidatidoza, boală parazitară cauzată de Echinococcus granulosus și Echinococcus multilocularis, afectează în special animalele și numai acccidental omul.

Echinococcus granulosus este un cestod mic ce trăiește ca adult în intestinul cîinelui și al altor animale carnivore. Echinococcus multilocularis parazitează în stare adultă mai ales animalele sălbatice ca: vulpi, lupi, șacali, șoareci.

Gazda intermediară cea mai obișnuită este reprezentată de ovine, omul, vitele cornute și porcii fiind mai rar afectați. Ouăle, după ingestie, eliberează embrionii hexacanți care pătrund prin peretele intestinal, intră în circulația sanghină și ajung la țesuturi, în special la ficat, plămîni și oase, unde se formează chistul hidatic. Animalele răpitoare se infectează mîncînd carnea care conține chiști. Echinococcus granulosus este mai răspîndit și produce cel mai frecvent hidatidoza, în schimb Echinococcus multilocularis determină hidatidoza alveolară, boală gravă cu prognostic sever.

La om se pot dezvolta și chiști subcutanați. Aceștia sînt tumorete de mărime variabilă, moi, fluctuente, nedureroase și acoperite de piele cu aspect normal. După mai mulți ani, chiștii pot degenera și se pot calcifica.

Stabilirea diagnosticului clinic este ajutată de examenele radiologice și scintigrafice. Testele serologice ca reacția de fixare a complementului, de precipitare și hemaglutinare ca și intradermoreacția Cassoni, dau de asemenea indicații utile pentru stabilirea diagnosticului. Concluzivă este biopsia chisturilor subcutanate.

Tratamentul este numai chirurgical.

4.2.8. SPARGANOZA

Sparganoza este o parazitoză cu spargani, care sînt larvele speciilor de botriocefali Spirometra mansoni și Spirometra mansonioides, paraziți ai mamiferelor. Larvele acestor botriocefali trec inițial prin ciclopii de apă, iar apoi se localizează nu în pești ci în reptile, batracieni, păsări sau mamifere. Omul se infestează cu spargani numai excepțional, fie bînd apă cu ciclopi,

Scanned with OKEN Scanner

fie consumînd carne crudă cu spargani, fie prin aplicarea pe piele a cărnii infectate. Din punct de vedere morfologic, sparganul este o formațiune albicioasă, plină, de 1—2 cm lungime/2—3 mm grosime și care prezintă la un capăt schița unui scolex de botriocefal.

Sparganoza de ingestie apare după un timp variabil. Larvele pătrund prin intestin și se localizează în mușchi sau subcutanat.

La suprafața pielii invadate apar umflături dureroase în centrul cărora se mișcă sparganii. Moartea acestora provoacă intense inflamații, distrucții de țesuturi și eozinofilie masivă. Uneori, leziunile pot căpăta aspect nodular și migrator. Invazia vaselor limfatice se poate traduce prin elefantiazis localizat.

Atunci cînd sparganoza intervine după aplicații locale de carne infestată, pe suprafața pielii, în scop curativ (în medicina emipricâ), fenomenele inflamatorii se accentuează, durerea se intensifică și ulterior viermele se cantonează în noduli mici înconjurați de puroi.

Sparganoza oculară se poate complica cu panoftalmie și pierderea globului ocular.

Diagnosticul se pune prin evidențierea sparganilor după incizia leziunilor.

Tratamentul este chirurgical, prin drenaj și antisepsie.

Sparganoza este o boală exotică răspîndită în toată lumea, dar cu precădere în Orient. În țara noastră este excepțională.

4.2.9. SCHISTOSOMIAZELE (bilharziozele)

Schistosomiazele sau bilharziozele sînt afecțiuni parazitare sistemice, produse de viermii trematozi cu habitat sanghin, aparținînd genului Schistosoma, care cuprinde 4 specii principale patogene pentru om: S. haematobium, S. mansoni, S. japonicum și S. intercalatum. În funcție de specie, produc la om maladii urinare, intestinale, sau hepato-splenice. Sînt bolile helmintice cele mai răspîndite din zonele tropicale sau subtropicale.

Etiologie. Schistosomele sînt viermii plați, nesegmentați, din clasa Trematoda, familia Schistosomidae, care se deosebesc de celelalte trematode prin habitatul în sistemul circulator venos splanhnic. Au un ciclu de viață foarte complex, care presupune ca gazde intermediare melci de apă dulce, din care se eliberează larve denumite cercari, care înoată libere în mediul acvatic. Acestea pătrund prin pielea intactă și intră rapid în curentul sanghin. Larvele se maturizează în sistemul portal hepatic și în ultimul stadiu, trematodele adulte își au sediul și își depun ouăle în sistemul venos splanhnic.

Schistosoma mansoni (în Africa și în America centrală și sudică) și S. japonicum (în Extremul orient) se localizează în jurul rectului și colonului, în timp ce S. haematobium (în Africa, Orientul mijlociu, India) se situează în jurul vezicii urinare.

Pentru S. mansoni și S. japonicum ouăle apar în fecale. Pentru S. haematobium, ouăle pot fi găsite în urină.

Manifestări clinice. Simptomatologia este determinată de prezența ouălor, a cercarilor sau a trematodelor adulte. Cînd ouăle pătrund în țesuturile din jurul venelor se produc inflamații și apar granuloamele denumite și bilharzioame. Acestea sînt alcătuite din celule histiocitare, eozinofile și celule gigante. Se pot produce, de asemenea, obstrucții ale vaselor limfatice.

Scanned with OKEN Scanner

Schistosomiazele pot fi asociate cu leziuni cutanate diferite. Astfel, este cunoscută „dermatita cercariană" provocată de pătrunderea cercarilor prin piele. Reacțiile urticariene intervin cu frecvență variabilă. La interval de 6 săptămîni după infestarea cu S. japonicum, este caracteristică apariția unei urticarii extinse, la început pe torace. Deseori aceasta este însoțită de febră, artralgii, dureri abdominale și hepatosplenomegalie, constituind sindromul Katayama sau „febra urticariană". Boala produsă de S. haematobium se însoțește de granuloame ale țesutului perianal. Implicarea ariei vaginale, cu condiloame extinse și fistule deschise în perineu și regiunea feselor este, de asemenea, foarte frecventă. Există și variante ale bolii cu stabiliri ectopice de ouă și trematode adulte în piele, care stimulează formarea de granuloame și apariția de papule mici, de consistență fermă și avînd culoarea cărnii. Acestea pot suferi un proces de coalescență, din care rezultă placarde neregulate, ce pot deveni hiperpigmentate sau deseori se pot ulcera.

Boala produsă de S. intercalatum (în Africa centrală) are manifestări clinice mult mai benigne

Diagnostic. Diagnosticul de certitudine se pune în urma evidențierii ouălor în fecale sau urină. Reacțiile intradermice sau reacțiile de fixare a complementului, pot furniza date ajutătoare stabilirii diagnosticului. Biopsiile de piele sau mucoasă rectală pot confirma diagnosticul prin demonstrarea prezenței ouălor la aceste nivele.

Tratament. Toate produsele schistosomicide sînt toxice și de aceea tratamentul trebuie făcut în condiții de spitalizare. Dintre produsele chimioterapice utilizate, Niridazolul (Ambilhar) este considerat cel mai activ. Derivații de antimoniu trivalent ca Astiban sau Stibocaptat, Stibophen și tartratul antimonic de Na sau K, sînt produse active cu avantaje economice și bună aplicabilitate.

4.2.10. LARVA MIGRANS CUTANATĂ

În mod general acceptat la ora actuală, termenul „larva migrans" semnifică migrația prelungită a paraziților în stare larvară în pielea sau organele interne ale omului. În aceste condiții, omul servește, mai mult sau mai puțin, drept gazdă finală neîntîlnită în mod normal sau drept gazdă intermediară. Se cunosc două sindroame bine determinate:

I. Larva migrans cutanată

II. Larva migrans viscerală

Aceste procese sînt produse în special de larvele paraziților din clasa Nematoda, ce cuprinde nemathelminți de interes medical.

Larva migrans cutanată mai este denumită și: creeping disease, dermatită liniară, maladia R. Lee, larva currens. În cadrul acestui sindrom, unii autori includ și miazele migratoare cu simptome cutanate asemănătoare.

Istoric. R. Lee, în 1874, a fost printre primii care au utilizat termenul „creeping desease" pentru modificările produse în pielea omului de către paraziții migratori. El a fost însă incapabil să descopere organismele producătoare ale acestor modificări. Sindromul de larva migrans a fost, de asemenea, descris de numeroși autori din lumea întreagă și atribuit unor cauze diverse. Kirby, Smith, Dove și White în 1926, 1928 și 1929 au atribuit sindromul larvei de Ancylostoma (A) braziliensis, descrisă de Faria în 1910, al cărei rol

Scanned with OKEN Scanner

a fost confirmat în Statele Unite, Australia, Japonia, Filipine și India de numeroși autori.

Etiologie. Aproape toate cazurile de „creeping disease" sînt produse de către larvele infectante ale nematodelor din genurile Ancylostoma și Strongyloides. Deși Ancylostoma braziliensis este cel mai frecvent implicat, și alte specii ale genului Ancylostoma produc boala: Ancylostoma ceylanicum, infectînd pisicile, cîinii și oamenii din Asia de sud-est; Uncinaria stenocephala, parazit al cîinilor în Europa; Bunostomum phlebotomum, un vierme cosmopolit al vitelor; Ancylostoma tubaeforme, obișnuit la pisicile din zonele temperate. Pînă recent, Ancylostoma tubaeforme a fost confundată cu Ancylostoma caninum și este probabil că o serie de cercetări inițiale în care pisicile au fost utilizate drept surse de larve de Ancylostoma caninum, implică de fapt Ancylostoma tubaeforme. Este, de asemenea, probabil că viermii din genul Ancylostoma ai diferitelor animale sălbatice, invadează ocazional și pielea omului. Mai intră în discuție, Ancylostoma duodenale și Necator Americanus, care infectează oamenii și care, de asemenea, pot produce erupții serpiginoase la indivizii sensibilizați prin expuneri anterioare. În majoritatea situațiilor, și în special în cazul Ancylostomei braziliensis, un sol umed, cald, nisipos este cel mai potrivit pentru dezvoltare. Acest tip de mediu se găsește în lăzile cu nisip unde copiii se joacă și pe plajele cu multă lume. În consecință infecțiile sînt dobîndite de obicei în astfel de locuri. Pentru că pisicile și cîinii defecă frecvent în apropierea clădirilor, muncitorii, precum instalatorii, electricienii, tîmplarii sînt adesea expuși infecției.

Mai rar, larvele speciilor de Strongyloides (incluzînd Strongyloides stercoralis, parazit uman) sînt responsabile pentru o serie de cazuri de „creeping disease". Speciile de Strongyloides care infectează animalele sălbatice au fost incriminate ca o cauză a erupției serpiginoase la persoanele care lucrează în regiunile mlăștinoase. Experimental, leziuni similare au fost produse cu Strongyloides procyonis, la un voluntar.

Există și alte specii, care în mod normal afectează animalele și care pot să producă dermatite și erupții serpiginoase la om: Strongyloides fülleborni al primatelor, Strongyloides papillosus al oilor și caprelor, Strongyloides Westerni al cailor, Strongyloides ratti și Strongyloides venezuelensis al șobolanilor.

Dezvoltarea larvelor infectante de Strongyloides în mediul exterior are loc la fel de bine în masa fecală, în sol sau apă. Larvele sînt bine adaptate pentru înot și de aceea infecțiile sînt frecvente cînd indivizii vin în contact cu apa contaminată.

Larvele de Gnathostoma și alte nematode sînt, de asemenea, capabile să producă erupții serpiginoase în piele, dar acești paraziți migrează în special în țesuturile profunde producînd larva migrans viscerală.

Manifestări clinice. În majoritatea cazurilor de „creeping disease", reacția tegumentului este aceeași. La scurt interval, după ce larvele au intrat în piele, se dezvoltă la locurile de pătrundere papule eritematoase însoțite de prurit și senzație de arsură. Migrația larvelor devine vizibilă sub forma unor traiecte serpiginoase, eritematoase, în epiderm (fig. 4.16 și fig. 4.17). Pruritul este, de obicei, intens în această perioadă. Traiectele cutanate proeminente, pruriginoase, se deplasează cu cîțiva cm, pînă la 15—20 cm pe zi. Larvele pot persista în piele și pot să-și continue migrația pînă la 6 luni sau chiar mai mult. Uneori pot să-și oprească migrația în decursul cîtorva zile

Scanned with OKEN Scanner

sau săptămîni. O foarte rapidă migrație cu leziuni extinse este numită „larva currens". Aproape sigur toate cazurile umane de „larva currens" sînt produse de Strongyloides stercoralis. Puternicul disconfort manifestat de unii pacienți poate produce insomnie, scăderea în greutate și pierderea vitalității.

Fig. 4.16. — Larva migrans cutanată

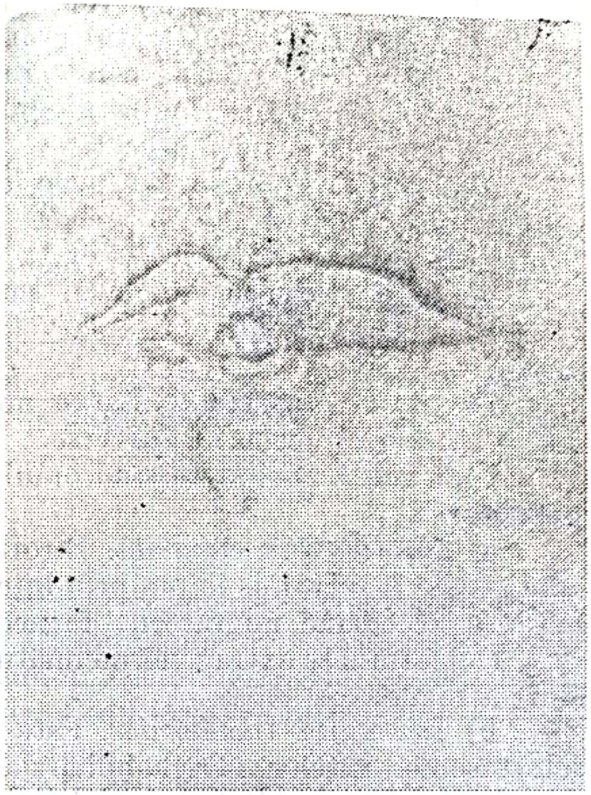


Fig. 4.17. — Larva migrans cutanată

În unele cazuri are loc și o implicație sistemică prin migrarea larvară în plămîni și alte organe, după străbaterea pielii. Sindromul Löffler (astm, pneumonii de tranziție, tuse și eozinofilie) apare adesea la acești pacienți iar uneori larvele parazitului pot fi evidențiate în spută.

V. Nitzulescu a descris în 1967 un caz foarte interesant de larva migrans cutanată. Era vorba despre o dermatită liniară serpiginoasă localizată cu preponderență pe abdomen. Regiunea periombilicală părea a fi punctul de plecare, traiectul urca spre torace, ca apoi să coboare spre coapse. Fața era de asemenea, atinsă, în special în apropierea ochilor. După afirmația bolnavului, regiunea perianală nu fusese punctul de plecare al traiectelor serpiginoase. Analizele coprologice repetate au demonstrat o singură dată prezența unei larve. Traseele apăreau multiple și simultane cu emergență în mai multe puncte. Lungimea traiectelor atingea 10—20 cm și progresia era foarte rapidă. Bolnavul prezenta o creștere marcată a eozinofiliei atingînd valori între 7 și 30%. În urma unei inoculări intradermice la extremitatea anterioară a unui traseu, acesta și-a schimbat direcția cu 180° și a continuat să progreseze în sens invers, paralel cu vechea leziune. Aceasta a demonstrat că traiectul serpiginos conținea o larvă și nu reprezenta o simplă reacție alergică. După un timp, simptomele au diminuat în intensitate. Traseele au apărut din ce

Scanned with OKEN Scanner

în ce mai rar și în număr mai redus. După opinia autorului, acest fenomen reprezintă o adaptare defectuoasă a parazitului la gazdă.

Din punct de vedere al datelor de laborator, sindromul larva migrans se poate însoți de eozinofilie. Aceasta poate ajunge pînă la valori de 35% eozinofile, dar este în mod obișnuit mai mică decît 10%.

Anatomie patologică. Larvele de Ancylostoma pătrund sub stratul cornos, producînd tunele în stratul granulos sau malpighian. În jurul tunelelor se formează un infiltrat de celule rotunde și eozinofile.

Larvele de Strongyloides migrează la un nivel mai profund dar reacția celulară este de același aspect.

Diagnostic. Apariția pe piele a unei leziuni serpiginoase progresive, eritematoase, persistente și uneori pruriginoase, este de obicei suficientă pentru diagnostic. Uneori, prezența elementelor parazitare poate fi evidențiată în fecale, aspirat duodenal sau spută.

Demonstrarea directă a larvelor în leziunile cutanate se poate face rareori.

Diagnostic diferențial. Larva migrans cutanată trebuie diferențiată de miaze, filarioze, dermatite diverse.

Unii autori includ în sindromul larva migrans cutanată și alte entități parazitare:

a) *Dirofilarioza cutanată.* Dirofilaria repens, parazit al cîinilor și pisicilor, poate fi transmis la om prin înțepătura țînțarilor. După 6 luni de incubație, apar edeme migratorii, fugace, pruriginoase, apoi noduli sau abcese reci. Din leziuni se extrag viermi imaturi de 7—12 cm. Evoluția și prognosticul sînt benigne.

b) *Dermatita înotătorilor.* Este o afecțiune cauzată de furcocercarii schistosomei rațelor (Trichobilharzia ocellata), care pătrund transcutan la persoanele ce se scaldă în lacuri, bălți sau rîuri, în care se găsesc gazdele intermediare ale parazitului. Se manifestă ca o erupție maculo-papuloasă sau ca un placard eritemato-urticarian, pruriginos, care poate persista mai multe săptămîni. Este o afecțiune cosmopolită, decelată în zonele temperate și calde.

c) *Oxiuriaza cutanată.* Larva migrans cutanată poate să constituie o complicație a oxiuriazei cutanate. Unele ouă depuse de oxiuri pot ecloza spontan, iar larvele eclozate pot pătrunde prin soluțiile de continuitate ale pielii și pot urma un traiect întortocheat în/sau sub piele, constituind o manifestare de larva migrans cutanată.

Prognostic și profilaxie. Dacă larvele de nematode, eventual mor în piele sau migrează spre alte țesuturi, prognosticul este bun chiar și fără tratament.

Profilaxia este dificilă, deoarece este aproape imposibil de a controla toate pisicile, cîinii și alte animale responsabile de contaminarea solului. Cînd ar fi posibil, un tratament antihelmintic la pisici și cîini, ar putea contribui la eliminarea infecțiilor cu Ancylostoma.

Tratament. Unul dintre cele mai utilizate tratamente constă în refrigerarea zonelor afectate ale pielii, cu clorură de etil sau zăpadă carbonică. Începînd din 1963, Thiabendazolul a fost utilizat cu succes în tratamentul a numeroase cazuri. Stone și Bullins, în 1963, au utilizat pentru prima oară Thiabendazolul (50 mg/kg corp) și au observat încetarea pruritului după 12 ore și dispariția leziunilor în zilele următoare. La o doză de 25 mg/kg corp, de două

Scanned with OKEN Scanner

ori pe zi, 2 pînă la 4 zile, s-au raportat rate înalte de vindecare. De obicei, pruritul încetează în decursul primei zile de tratament, iar leziunile dispar în 1 pînă la 2 săptămîni. Katz și colab. arată că ritmul de dispariție al traiectelor după terapia cu Thiabendazol, este direct proporțional cu numărul leziunilor inițiale. În unele cazuri, o singură doză de 50 mg/kg corp a vindecat chiar bolnavi purtători de leziuni multiple. Astfel, într-un caz prezentînd 300 leziuni, vindecarea a fost obținută în aproximativ o săptămînă cu 2 g/zi.

Tratamentul local cu Thiabendazol a fost utilizat, de asemenea, cu mare succes. Battistini a tratat 429 traiecte la 34 de pacienți cu o cremă conținînd 15% Thiabendazol pulbere într-o bază hidrosolubilă, în aplicații locale de 4 ori pe zi. Pruritul a dispărut după 48 de ore, iar toate traiectele au devenit inactive după 72 de ore. Devis, în 1968, a tratat 15 pacienți cu o suspensie apoasă de 10% Thiabendazol. Pruritul a dispărut în 3 zile și cordoanele inflamatorii s-au vindecat în 8 zile.

Nu se știe încă dacă acest medicament este eficient împotriva tuturor larvelor de nematode care pot produce erupție serpiginoasă.

S-au obținut succese și cu procedee chimice. Au fost folosite aplicații diverse de plante în decoct, ulei de chenopodium, gomenol, hexaclorciclohexan, piperazină, insecticide..

4.2.11. LARVA MIGRANS VISCERALĂ

Sindromul este datorit larvelor unui mare număr de nematozi, în special de Toxocara canis, care a dat și numele afecțiunii umane, toxocariază. Mai rar sînt implicați: Toxocara cati, Ascaris suum, Ascaris equorum, Gnathostoma spinigerum, Angiostrongylus cantonensis, Dirofilaria immitis, genul Anisakis etc., lista paraziților completîndu-se continuu.

Leziunile cutanate ca erupții urticariene eritematoase, maculo-papuloase, pruriginoase sînt însoțite de boli sistemice, granuloame miliare ale ficatului cu hepatosplenomegalie, pneumonie, eozinofilie, hipergamaglobulinemie etc. Simptomatologia este foarte variată, în funcție de organele și sistemele lezate.

Diagnosticul este dificil de stabilit, încît deseori pentru trasarea conduitei terapeutice se impune consult multidisciplinar.

4.3. BOLI DETERMINATE DE ARTROPODE

Printre artropodele cu care omul vine în contact există numeroase specii care produc boli dermatologice. Acestea fac parte din 2 clase cunoscute în parazitologia medicală: *clasa arachnida* și *clasa insecta*.

Clasa arachnida cuprinde artropode terestre lipsite de antene, cu respirație aeriană (cutanată sau traheală) și cu corpul format din două părți: cefalotorace și abdomen. Cefalotoracele poartă armătura bucală și cele 4 perechi de membre.

În cadrul clasei arachnida, există 3 ordine care au importanță din punct de vedere dermatologic:

a) Ordinul Acarina (acarienii)
b) Ordinul Araneida (păianjenii)
c) Ordinul Scorpionida (scorpionii).

Scanned with OKEN Scanner

4.3.1. DERMATOZE PROVOCATE DE ACARIENI

Ordinul Acarina include arachnide cu corp globulos datorită sudării cefalotoracelui cu abdomenul. Acarienii de importanță medicală aparțin următoarelor subordine:

a) Sarcoptiformes — cuprinde familia Sarcoptidae cu genurile și subgenurile Sarcoptes, Notoëdres, Knemidokoptes și Dermatophagoides.

b) Trombidiformes — cu familiile Trombiculidae, Pyemotidae și Demodecidae.

c) Mesostigmata — incluzînd familiile Dermanyssidae și Haemogamasidae.

d) Ixodides — cu superfamilia Ixodidae.

4.3.1.1. SCABIA UMANĂ

Prof. Dr. AL. COLȚOIU

Scabia este o afecțiune parazitară cutanată foarte contagioasă ce poate îmbrăca adesea un caracter epidemic, cauzată de un artropod din familia sarcoptidelor, Sarcoptes scabiae — varietatea hominis. În prezent scabia este pandemică.

Etiologie. Există mai multe specii de acarieni și anume: Acarus siro L, varietatea hominis, căreia i s-au descris 20 de tipuri și acarieni animali (canis etc.), care se pot adapta la om, dînd forme clinic mai discrete și trecătoare (fig. 4.18).

Principalele simptome ale bolii sînt determinate de femela parazitului, care are o lungime de 350 microni și o lățime de 250 microni (masculul este mai mic și moare la 24—48 de ore după fecundarea femelei). Femela are un cap fără ochi, la extremitatea căruia să află un rostru, cu dinți ca de ferăstrău cu care sapă tunelul acarian în stratul epidermic, un corp ovoid pe a cărui parte ventrală sînt fixate patru perechi de picioare scurte, prevăzute cu gheare, iar în partea dorsală cu spini (fig. 4.19). După ce a săpat șanțul acarian, în care pătrunde pentru a se hrăni și a depune ouăle (10—25 la număr), femela moare la capătul galeriei pe care a săpat-o, întrucît nu mai poate ieși din ea, din cauza orientării spinilor săi. Din ouă, după 3—4 zile apar larvele care ies la suprafața pielii și din care se formează apoi nimfele care se transformă în adulți puberi în 14—17 zile. Numai aproximativ 10% din ouă conduc la paraziți maturi. La indivizi imunodepresați cu scabie norvegiană, proliferarea parazitară este enormă.

Epidemiologie. Ne aflăm în plină epidemie de scabie, ca urmare a unei pandemii. În țările subdezvoltate se remarcă o incidență de 6—27%, din întreaga populație. În S.U.A, frecvența scabiei în cabinetele de dermatologie este apreciată la 2—4%.

În trecut, cele două pandemii de scabie au corespuns celor două războaie mondiale, cu un maximum de morbiditate în anii 1918 și respectiv 1945, strîns corelate cu mizeria socială, lipsa de igienă, supraaglomerarea în locuințe și schimbările în nivelul reactivității imune ale populației.

Aproape 20 de ani după cel de al doilea război mondial nu se vedeau decît cu totul excepțional cazuri de scabie, încît chiar și medicii mai vîrstnici începuseră s-o uite, iar pentru demonstrațiile cu studenții nu existau pacienți. Începînd din anii 1960—1964 se semnalează începutul unei epidemii de scabie

Scanned with OKEN Scanner

în Europa, pentru ca apoi această parazitoză să atingă o morbiditate ce a stîrnit îngrijorare printre specialiștii din întreaga lume.

Din 1971, boala ia un caracter pandemic, cu un apogeu între 1977—1979, situație care se menține și astăzi, cu speranța că în viitorii ani această morbiditate va scădea treptat.

Potrivit opiniei unor specialiști, care dețin unele date din mai multe țări de pe glob, privind evoluția în timp a epidemiilor de scabie, acestea ar avea un caracter ciclic pe perioade de 30 de ani, cu o pauză de 15 ani acalmie și o etapă de activitate și explozie epidemică de încă 15—20 de ani. Această ciclizare epidemică a scabiei ar fi corelată în mare măsură cu un curs ondulatoriu al reactivității imune antiscabioase a populației. În decursul evoluției unei epidemii, o mare parte a populației devine imună și epidemia se stinge, pentru ca după o perioadă de timp imunitatea antiscabioasă să dispară și populația să devină din nou receptivă. Între epidemii ar persista cazuri sporadice care întrețin boala. Este posibil ca modificările imunologice în rîndul populației să determine aceste ofensive ale unei pandemii parazitare. S-a remarcat, de altfel, că mulți indivizi prezintă în timpul îmbolnăvirii de scabie grade diferite de hipersensibilitate întîrziată cu teste IDR pozitive la extracte de Sarcoptes și o anumită imunitate parțială la reinfecție, fiind destul de dificil clinic a induce o recurență a scabiei. Dacă reinfecția se întîmplă, boala are o incubație mai scurtă.

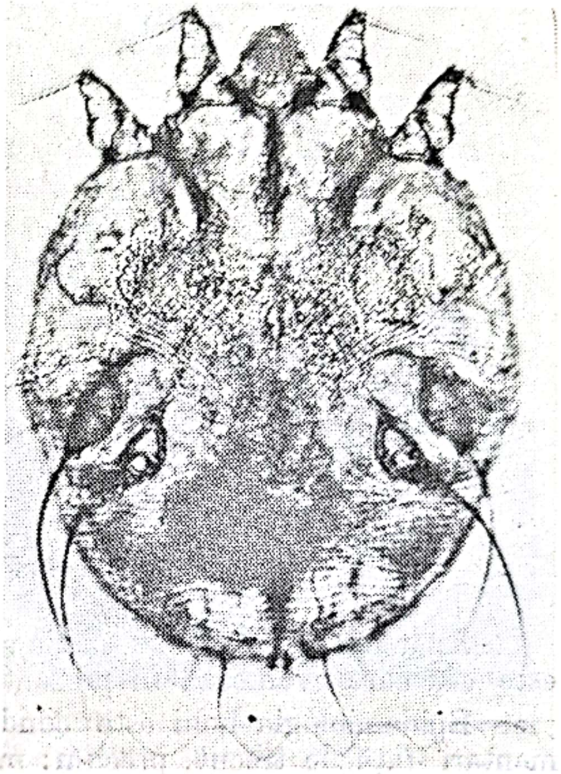


Fig. 4.18. — Sarcoptes scabiae femel

O serie de modificări ale reacțiilor imune ar pleda în același sens. Astfel testele IDR la extracte de Sarcoptes rămîn pozitive 6 luni după vindecarea bolii, există o tendință la scădere a IgA, apar depozite de IgE în jurul vaselor, evidențiate prin imunofluorescență, și o creștere a nivelului IgG și IgM la un procent dintre pacienții cu scabie.

O confirmare a rolului imunității în scabie este relevată și în cazurile foarte grave de scabie norvegiană ce survine la pacienții hiporeactivi, debili mintali, la imunodepresați, la cei cu granulom candidozic. Sînt însă autori care, fără a nega reacțiile imunologice ce se produc în timpul infestării cu scabie, se îndoiesc că aceste modificări imune ale persoanelor sau colectivităților ar putea oferi o veritabilă protecție față de epidemia de scabie. Producerea unor reinfecții ar pleda împotriva unei imunități specifice antiscabioase. Se constată, pe de altă parte, existența unor arii geografice unde scabia este endemică.

Desigur, rămîne ca rolul modificărilor imune în protecția și stăvilirea epidemiei de scabie să fie mai bine cunoscut și confirmat prin studii ulterioare.

Scanned with OKEN Scanner

Am amintit că epidemiile de scabie din trecut au apărut cu precădere în perioadele de război și calamități naturale favorizate de mizerie, promiscuitate, lipsă de igienă etc. În acest sens, războiul din Vietnam a fost un eveniment declanșator al epidemiei de scabie în această țară. Nair și colab. au găsit o puternică corelație între alimentația săracă și scabie.

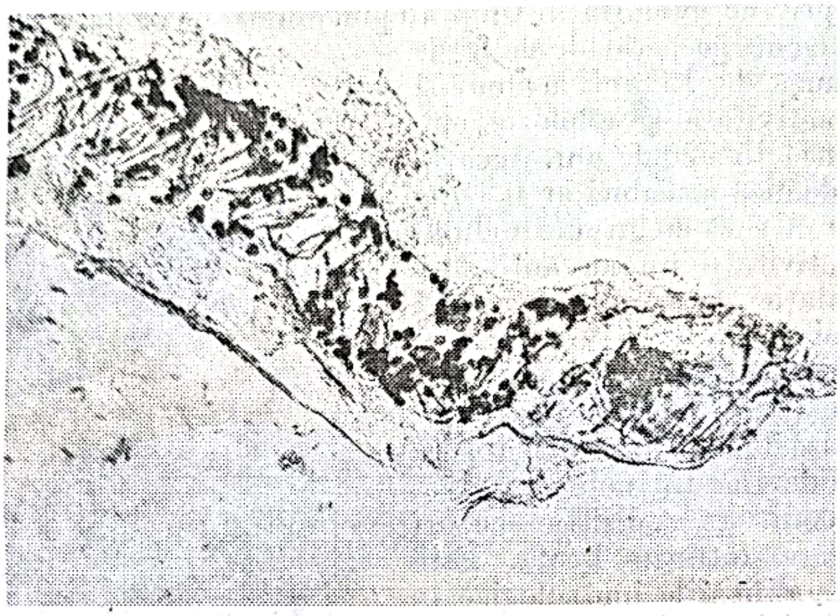


Fig. 4.19. — Secțiune prin tunel acarian la microscop

Apar însă epidemii de scabie și în perioade de pace și prosperitate, cum este cea care evoluează în prezent.

Epidemiologia bolii este condiționată astăzi de unii factori suplimentari față de trecut, precum: migrarea și exodul din mediul rural către oraș, turismul de masă, industria hotelieră, forme noi de organizare a vieții copiilor și tinerilor etc.

Se ridică însă și problema existenței unor cazuri în care paraziții suferă mutații în timpul tratamentului, provocînd rezistență, nefiind încă cercetări privitoare la posibilele variații ale biologiei Sarcoptes-ului uman.

În ce privește implicațiile deficiențelor medico-sanitare în actuala epidemie de scabie, remarcăm insuficienta informare sanitară a medicilor de toate specialitățile și îndeosebi a medicilor de medicină generală și a pediatrilor asupra formelor clinice particulare și mai noi ale scabiei, asupra aspectelor epidemiologice, terapeutice și profilactice ale acestei boli, existînd tendință de a considera combaterea scabiei ca o problemă ce aparține numai rețelei dermatologice. Pe de altă parte, seriile de absolvenți ai facultății de medicină dinainte de apariția actualei epidemii de scabie, respectiv dinainte de 1975, au avut puține posibilități să cunoască variatele aspecte clinice și problemele epidemiologice și terapeutice ce le ridică această parazitoză atît de răspîndită actualmente.

În ceea ce privește vîrsta, în țările dezvoltate scabia afectează tot spectrul vîrstelor, iar în cele subdezvoltate în special preșcolarii și adolescenții sînt cei mai susceptibili la această infestare. Rata cea mai mare de îmbolnă-

Scanned with OKEN Scanner

vire corespunde vîrstei de 15—41 ani. Printre persoanele în vîrstă peste 60 de ani morbiditatea este mult mai mică.

Sezonier se remarcă un vîrf maxim al morbidității prin scabie în cursul iernii, explicabil prin condițiile mai grele ale acestui anotimp.

Contaminarea. Sursa de contaminare este întotdeauna omul bolnav, infestarea producîndu-se prin contactul direct dintre purtător și receptor: petrecerea nopții la prieteni, dormitul în același pat cu un scabios, utilizarea lenjeriei de pat și de corp a unui bolnav, depozitarea împreună a hainelor (prin haine și lenjerie se transmit în special larve și nimfe) etc. Contaminarea se face mai frecvent în cursul nopții cînd femelele migrează. Cea mai frecventă cale de contaminare este cea familială, apoi vecinii, copiii fiind prima verigă în contaminare. În cazul adulților, contaminarea se poate face și în timpul dansului, prin mîngîiere, prin ținere de mînă. Scabia se poate contracta și cu ocazia raporturilor sexuale, fără ca aceasta să fie un mod constant de transmitere a bolii.

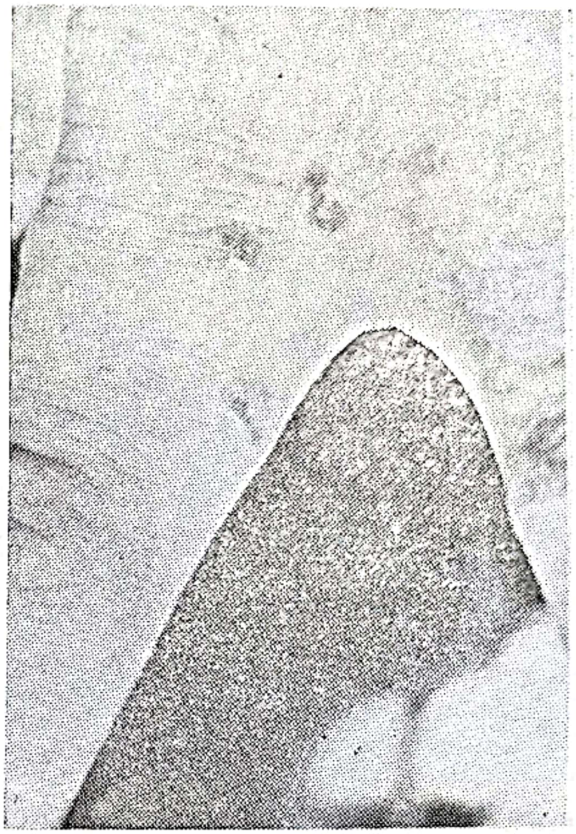


Fig. 4.20. — Leziuni de scabie la nivelul spațiilor interdigitopalmare

Ciclul de reproducere a parazitului durează 2—8 săptămîni. În acest timp, atît nimfele cît și masculii și femelele înțeapă pielea producînd prurit și papulo-vezicule. În contaminarea pe cale directă sau indirectă, au rol în primul rînd femelele fecundate, apoi larvele și nimfele de ambele sexe.

Perioada de incubație a scabiei este în medie de 14 zile. Poate varia între 3 zile și 4—6 săptămîni. La pacienții normoergici în timpul perioadei de incubație nu apare nici un simptom, în acest timp însă ei pot infecta pe alții. Simptomatologia bolii apare numai după instalarea hipersensibilității dobîndite, ce poate fi pusă în evidență prin teste IDR la extracte parazitare.

Simptomele produse de infestarea cu Sarcoptes scabiae se împart în subiective și obiective.

Pruritul este simptomul subiectiv principal al bolii și are cîteva caractere specifice: exacerbarea nocturnă (cînd nu lasă bolnavul să se odihnească) și aspectul său epidemic (trece de la o persoană la alta), interesînd toți membrii familiei sau ai unei colectivități.

Simptomele subiective se împart în specifice și nespecifice. Simptomele obiective specifice sau patognomonice sînt reprezentate de șanțul acarian și de veziculele perlate (fig. 4.20).

Șanțul acarian, denumit de unii și tunelul acarian, apare ca un desen sinuos sau curb, filiform sau în zigzag, lung de cîțiva mm, cu capătul termi-

Scanned with OKEN Scanner

nal închis, ușor proeminent deasupra tegumentului, formînd o ușoară protuberanță, eminența acariană (unde se găsește femela).

La nivelul spațiilor interdigitale de la mîini, juxtapuse în apropierea șanțului acarian sau în regiunea plantară la copii, se observă și vezicule perlate,

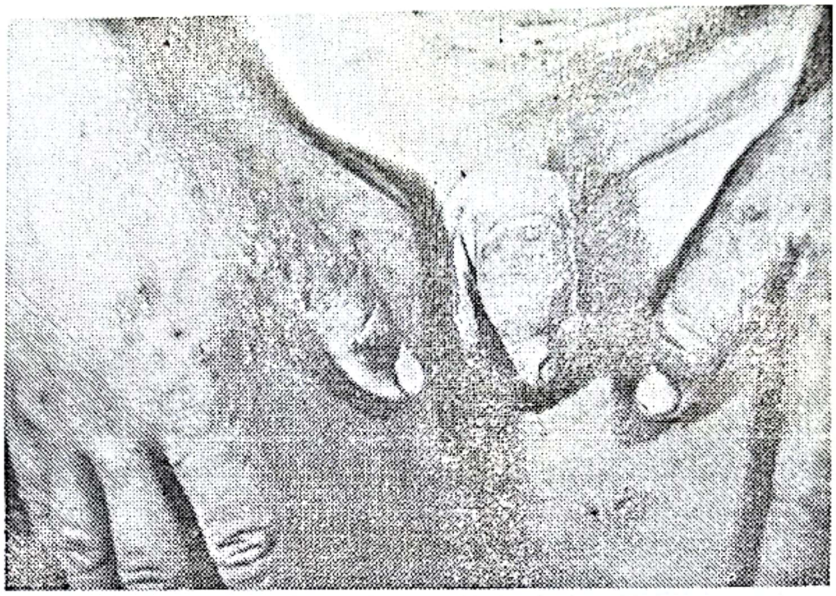


Fig. 4.21. — Leziuni de scabie pe mîini și organele genitale

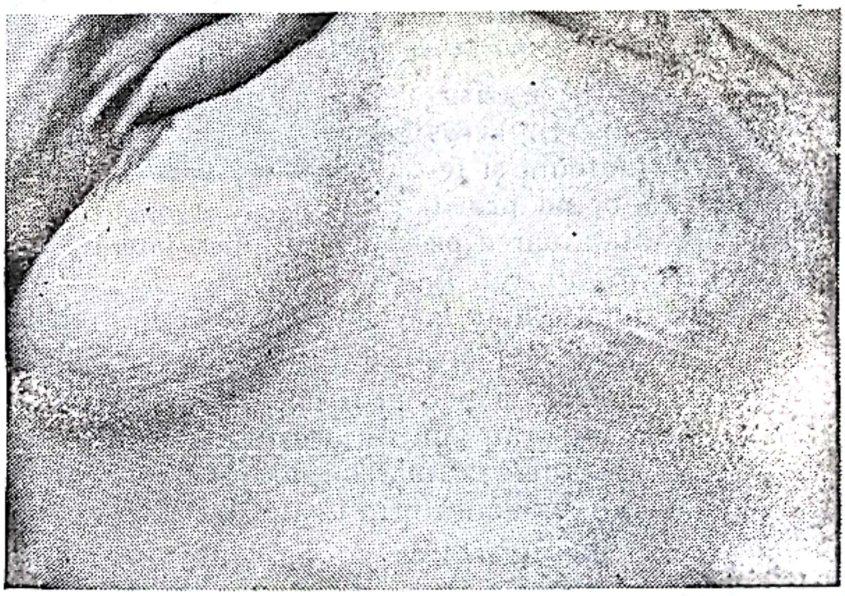


Fig. 4.22. — Scabia regiunii mamare

mici ridicături translucide, cu conținut lichidian clar, produse de înțepăturile parazitului. Leziunile de scabie au localizări de predilecție care ușurează mult diagnosticul și anume: spațiile interdigitale ale mîinilor, fețele anterioare ale axilelor, zona periombilicală, pliul subfesier și fesele, zona mamelonară și perimamelonară la femei, teaca penisului și glandul la bărbați și la băieți, plantele la copii, zone în care trebuie căutate cu grijă și leziunile specifice.

Erupția este formată din elemente papulo-veziculoase, întinderea și intensitatea sa variînd în funcție de gradul și durata infestării, igiena perso-

Scanned with OKEN Scanner

nală și gradul individual de sensibilizare. La acestea se adaugă leziunile datorită scărpinatului, care iau uneori un caracter biopsiant, mai ales în cazurile nediagnosticate și fără tratament un timp mai îndelungat.

Fig. 4.23. — Scabie la nivelul feselor

Fig. 4.24. — Leziuni de scabie pe teaca penisului

La adult, scabia afectează foarte rar pielea capului, fața și gîtul și zona interscapulară, regiuni cu secreție seboreică mai abundentă.

La sugari și copiii mici, scabia are o distribuție mai deosebită putînd afecta și capul, gîtul, palmele, plantele și datorită eczematizărilor precoce poate fi greșit diagnosticată.

Întrucît tunelul acarian este un simptom obiectiv patognomonic, cînd nu este vizibil, se poate evidenția prin badijonare cu tinctură de iod sau tuș. După penetrarea și înlăturarea colorantului de la suprafață cu alcool, traiectele galeriilor devin vizibile datorită colorantului care a pătruns. Exfolierea acestor galerii la suprafață cu o lamă de ras și depunerea materialului pe o lamă de sticlă cu hidroxid de potasiu 40% acoperit de o lamelă face vizibili paraziții, ouăle etc.

Forme clinice deosebite. În afara tabloului clinic descris pot fi întîlnite și forme clinice mai aparte. Se semnalează astfel *scabia persoanelor cu igienă foarte bună*, formă f. atenuată cu leziuni minime, în care este aproape imposibil de identificat tunelul și eminența acariană ca și veziculele perlate. Pe prim plan se situează pruritul nocturn. În astfel de cazuri, diagnosticul corect se pune, deobicei, cu întîrziere, ele reprezentînd forme persistente și surse de răspîndire a parazitozei.

Scanned with OKEN Scanner

Scabia incognito este parazitoza în care se greșește inițial diagnosticul (boala fiind confundată cu o eczemă, cu un prurigo, strofulus etc.). Bolnavul este supus astfel timp îndelungat unei terapii cu dermatocorticoizi care ameliorează pruritul, modifică și maschează cea mai mare parte din simptomele bolii pînă la a o face de nerecunoscut, împiedicînd diagnosticul real (fig. 4.25).

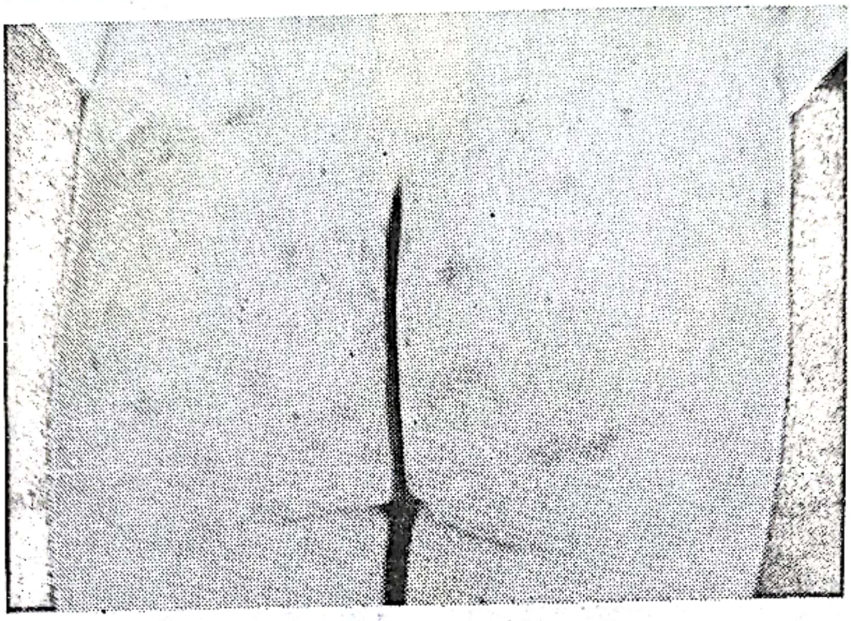


Fig. 4.25. — Scabie nodulară a feselor

Scabia nodulară este o varietate de boală mai rar întîlnită, caracterizată prin noduli roșietici, bruni, ușor infiltrativi, diseminați, pruriginoși, deseori acoperiți de cruste hematice, produse prin scărpinat. Nodulii pot fi asociați unei erupții obișnuite, după cum pot constitui singura manifestare a bolii. Persistă uneori după o scabie tratată corespunzător peste un an de zile. Se localizează de predilecție pe fese, flancuri, organele genitale (scrot). Acest tip de leziuni par a fi strîns corelate cu hipersensibilitatea organismului față de parazitul acarian, fiind considerate reacții granulomatoase la înțepătura de insecte, la resturile de artropode sau ouăle lor.

Testele la antigene acariene sînt frecvent pozitive în asemenea cazuri. Printre cazurile întîlnite în clinică, citățm o scabie cu noduli diseminați la un bolnav cu teren cheloidian, și o altă scabie nodulară diseminată tratată înainte de internarea în clinică, timp de 2 ani, drept prurigo nodular.

Scabia zisă norvegiană este o formă extrem de rară, cu totul deosebită ca aspect clinic, întîlnită în institutele de întîrziați mintali, la cașectici, endocrinopați, la imunodepresați, hipoergici, la cei cu deficiențe imunitare primare. Poate fi datorită și anumitor varietăți de acarieni. Se manifestă prin leziuni scuamo-crustoase, groase, dispuse la extremități (mîini, picioare, coate, umeri, pielea capului) sau prin leziuni scuamoase cu caracter generalizat cu unghiile îngroșate hiperkeratozice. Sub scuamo-cruste se găsește o mare cantitate de paraziți. Pentru acest fapt, această fromă clinică este foarte contagioasă, asemenea cazuri putînd constitui punctul de plecare a unor epidemii locale de scabie clasică. Scabia norvegiană este rezistentă la tratamentele clasice. În clinică am avut internate, între alte cazuri de acest fel, o scabie norvegiană

Scanned with OKEN Scanner

de tip eritrodermic la un bolnav cu lupus eritematos sistemic sub tratament cu imunodepresive și o altă scabie severă la un copil cu granulom candidozic.

Ca *forme particulare*, mai amintim la *copii*, unele manifestări atipice ca morfologie și localizare precum leziuni miliare, veziculoase, acuminate, erodate prin scărpinat și acoperite de mici cruste și cu puncte hemoragice,

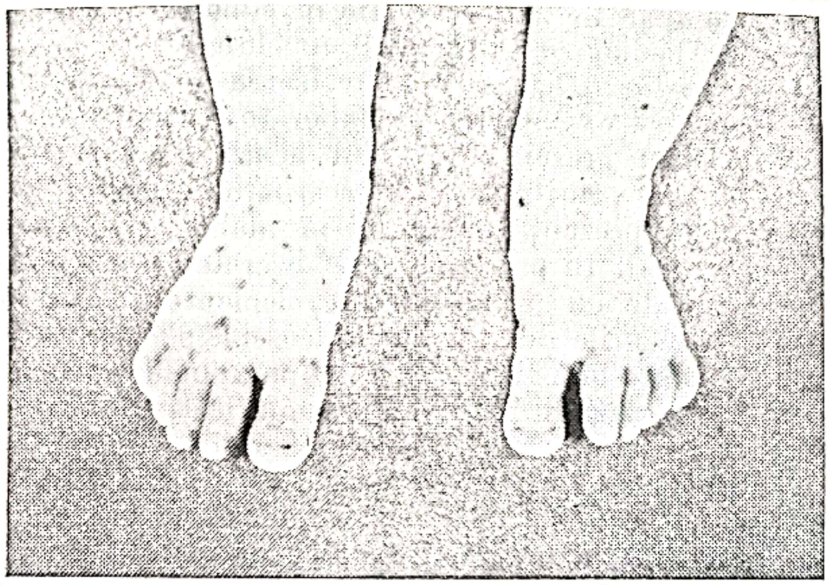


Fig. 4.26. — Scabie piodermizată a picioarelor la un copil

leziuni veziculo-pustuloase pe palme și plante, leziuni de eczematizare pe față și gît, ce sugerează o eczemă a sugarului sau leziuni buloase ce se pretează la confuzii cu dermatită herpetiformă sau cu un prurigo strofulus bulos.

La adult, șancrul scabios la bărbați este destul de frecvent pe teaca penisului și mai rar pe mucoasa genitală, pe gland punînd probleme de diagnostic diferențial cu șancrul sifilitic și cu herpesul simplex recidivant.

Mai amintim frecvența așa-ziselor leziuni „în dublet", două vezicule escoriate acoperite de o crustă punctiformă la capătul unui tunel acarian, frecvența leziunilor la coate, genunchi. Ca aspecte deosebite se pot întîlni uneori plăci urticariene figurate pe zonele de electie pentru scabie, erupții ce sugerează o vasculită la nivelul gambelor precum și erupții întinse de tip eritrodermic.

Scabii complicate. Cazurile ce se prezintă cu întîrziere la medic și sînt greșit diagnosticate, și tratate neadecvat, se complică fie prin piodermizări, fie prin eczematizări, lichenificări etc. Cele mai frecvente complicații observate se întîlnesc cu precădere la persoanele cu igienă precară (fig. 4.26).

Cel mai adesea, scabia se suprainfectează cu piococi (streptococ și stafilococ), ce se inoculează ușor în piele prin scărpinat, dînd piodermite secundare: impetiginizări, ectimă, adenolimfangite, foliculite, furuncule, abcese, hidrosadenite.

Streptocociile cutanate supraadăugate se pot complica și cu nefrite, putînd determina rareori o glomerulonefrită acută difuză poststreptococică, fapt ce necesită efectuarea unui examen de urină, periodic, la toți bolnavii cu scabie suprainfectată.

Scanned with OKEN Scanner

Scabia cu forme extinse de piodermită ca și cea însoțită de albuminurie necesită o terapie generală cu antibiotice, pentru a evita instalarea unei eventuale nefrite, rare, dar uneori cu evoluție ce poate fi gravă.

Eczematizările sînt mai rare decît complicațiile piococice. Pot apare eczematizări precoce la scabioși care sînt atopici sau vechi alergici, în timp ce eczematizările tardive sînt consecința sensibilizărilor la piogeni.

Lichenificările apar fie la atopici, fie în condițiile unor cazuri de scabie eczematizată și nediagnosticată timp îndelungat.

Diagnosticul pozitiv. Dificultăți. Precizarea diagnosticului se face pe baza datelor clinice și a examenului de laborator. Dintre datele clinice, o valoare deosebită o au: prezența șanțului acarian, a eminenției acariene, a veziculelor perlate, a pruritului cu exacerbare nocturnă, a caracterului epidemic al afecțiunii (prezența afecțiunii la mai mulți membrii ai familiei, ai unei colectivități). În prezența unei discrete erupții cutanate pruriginoase, trebuie căutate cu minuțiozitate, elementele caracteristice, chiar reduse la număr, la locurile de elecție. Îndeosebi persoanele care se spală frecvent, cum au o foarte bună igienă pot scăpa unui diagnostic cert, întrucît nu se observă decît leziuni minime, nesemnificative. Datele anamnestice pot însă orienta diagnosticul la un bolnav cu prurit nocturn, care afirmă că a dormit recent într-un pat străin, la hotel, la cabană, a găzduit persoane străine etc.

Necunoașterea aspectelor clinice actuale ale scabiei este cauza principală a numeroase greșeli de diagnostic.

Întrucît pruritul este simptomul subiectiv major al scabiei, multe cazuri de scabie sînt diagnosticate greșit ca afecțiuni alergice (prurigo, eczemă). În alte cazuri, diagnosticul de fond scapă indicîndu-se numai afecțiunea ce apare pe primul plan: piodermita.

W.B. Shelley și colab. arată că în cazurile care neglijează igiena sînt frecvente confuziile cu diagnostice dermatologice sofisticate (dermatita herpetiformă, maladia Mucha-Habermann). Erorile de diagnostic pot fi reduse printr-un examen clinic foarte atent în zonele de elecție pentru descoperirea leziunilor patognomonice și considerarea pruritului nocturn intens caracteristic scabiei. Cel mai adesea, datele clinice și epidemiologice sînt suficiente pentru recunoașterea acestei boli.

Confirmarea diagnosticului se face prin identificarea microscopică a paraziților și a ouălor lor. Examenul parazitologic trebuie făcut cu minuțiozitate și răbdare. Negăsirea parazitului nu infirmă diagnosticul. Utilitatea examenului parazitologic este incontestabilă mai ales în formele clinice incerte complicate, cronicizate sau în care datele epidemiologice nu vin în sprijinul diagnosticului. Examenul de laborator pune în evidență acarianul prin tehnici simple. Trebuie știut însă că parazitul nu este întotdeauna ușor de găsit.

Metoda constă în decuparea cu o lamă de ras a plafonului eminenței acariene sau a veziculo-papulelor sau a raclării cu bisturiul a tunelului acarian și veziculo-papulelor și apoi examinarea produsului raclat între lamă și lamelă. Se adaugă hidroxid de potasiu 40% ca în micoze, după care se încălzește și se examinează la microscop. Cu această tehnică se pun în evidență paraziții adulți, ouă, larve, nimfe etc., după diferiți autori în 65—85% din cazurile studiate. A. Morfei, în clinica I Dermatologie, a putut confirma diagnosticul prin acest procedeu în proporție de 95% din cazuri.

Scanned with OKEN Scanner

În cazuri suspecte de scabie, cu examen de laborator negativ, un tratament de probă antiscabios poate confirma diagnosticul.

În situații litigioase excepționale, în care nici datele clinice și examenul parazitologic obișnuit, nici cele epidemiologice și nici tratamentul de probă nu sînt concludente, se pot practica biopsii și examen histopatologic (colorație cu hematoxilin-eozină), acarianul putînd fi evidențiat în stratul cornos profund.

Tratamentul. Scabia este o boală ușor vindecabilă, dacă aplicarea tratamentului se face corect, respectîndu-se o serie de reguli și principii.

În alegerea medicamentului ce urmează a fi folosit, trebuie să se țină seama de eficacitatea sa scabicidă și de posibila sa toxicitate.

Actualmente se utilizează pe scară largă, ca tratament antiscabios rapid și radical, preparatele topice ce conțin izomerul gamahexaclorciclohexan (Lindan), care și-au dovedit pe plan mondial deosebita lor eficiență.

Se utilizează în concentrație de 1% pentru adult și 0,1—0,2%pentru copii pînă la 3 ani, în suspensie sau unguent de vaselină, vehicul puțin penetrant în piele și care limitează astfel absorbția Lindanului. Sînt autori ce preferă soluția de Lindan datorită capacității sale de a fi reținută în galerii, care, în aceste condiții, devin veritabile camere mortuare pentru ouă și paraziți.

Tratamentul constă în aplicarea în fiecare seară, la 24 de ore, a unguentului sau emulsiei cu Lindan, timp de 2 sau 3 zile. Este necesar a trata fiecare centimetru de piele lezată sau aparent normală, exceptînd la adult fața și pielea capului, ce sînt foarte rar afectate de scabie, datorită probabil secreției sebacee mai accentuată la acest nivel. Aplicarea scabicidului trebuie să se facă în strat subțire, dar perfect pe toată suprafața, de la gît în jos, cu atenție specială pentru mîini, picioare și celelelate zone de electie. După ultima aplicație se face o baie generală, se spală bine întreg tegumentul pentru eliminarea completă a oricăror urme de medicament. Se schimbă lenjeria de pat și de corp. Rufele se fierb și se calcă. Hainele și lenjeria de pat și de corp ce nu pot fi fierte, se dezinfectează cu insecticid pulbere.

Toți membrii familiei, indiferent dacă prezintă sau nu leziuni evidente sau prurit, se vor trata în același timp.

În cele mai multe cazuri, 2 sau 3 aplicații de Lindan la interval de 24 de ore asigură vindecarea. Pentru siguranță sau în caz de insucces este indicată încă o aplicație după o săptămînă. Deși Lindanul este letal pentru parazit și ouăle sale după 2—3 aplicații, pruritul ca și unele manifestări eruptive persistă obișnuit încă 1—2 săptămîni, fapt ce nu indică o reinfecție sau o recidivă. Pruritul persistent și unele leziuni eruptive după cură sînt datorite sensibilizării la antigeni de Sarcoptes remanenți în tegument, pînă la eliminarea straturilor de epiderm necrozate. Pacientul trebuie să fie instruit asupra acestei probleme, deoarece continuarea administrării tratamentului duce la dermite iritative de contact și agravarea pruritului.

Loțiunea și unguentul cu Lindan nu trebuie să vină în contact cu ochii și mucoasele. Topicele cu Lindan nu se aplică pe soluții largi de continuitate, la cei cu eczematizări, eritrodermii, excoriații întinse, pentru a evita absorbția crescută a Lindanului și cu mare prudență la copii între 3 și 10 ani și la gravide. Înainte de masă, bolnavul se va spăla pe mîini

Scanned with OKEN Scanner

cu apă caldă și săpun pentru a evita ingerarea HCH, iar după ce a mîncat se va unge din nou pe suprafața spălată.

Cantitatea de topic prescrisă trebuie să fie strict suficientă pentru a unge întreg trunchiul și membrele unui adult (100 g), aceasta ținînd seama de tendința bolnavilor de a-și prelungi tratamentul pe o perioadă mai lungă de timp decît cea necesară și de a repeta de mai multe ori tratamentul.

În general, aplicarea per cutană a Lindanului nu este toxică. Se semnalează cazuri puțin frecvente la care induce efecte neurotoxice și hematotoxice, în special la tineri. Pentru aceasta unii autori consideră că o singură aplicație cu Lindan, restantă pe piele 6 ore, are aceeași eficacitate, și recomandă a reduce contactul tegumentelor cu Lindan, în special la copiii mari și tineri, la numai 6 ore. Topicele cu Lindan sînt un tratament foarte bun și se îndepărtează complet de pe piele.

În ce privește reacțiile adverse, foarte rare, amintim fenomenele de neurotoxicitate îndeosebi convulsii, amețeli, vărsături în cazuri de aplicare prea frecventă, sau neîndepărtare completă prin spălare insuficientă. Astfel s-a raportat cazul unui copil de 14 ani care, după o aplicare de 8 ore și jumătate pe întreg tegumentul a unui unguent cu Lindan, a avut amețeli, vărsături, stare de inconștiență. Local, printr-o utilizare prea frecventă, poate apare o dermită iritativă de contact. Cît privește dermita alergică de contact la Lindan, aceasta nu a fost demonstrată convingător. La copii și gravide a fost semnalată prezența în urină a toxicului după aplicare cutanată.

Deși în general se consideră că nu pot apare fenomene toxice și mai ales neurotoxice după aplicarea corectă a Lindanului pe piele, ci numai în caz de folosire greșită, pînă vor exista studii corespunzătoare de toxicologie pediatrică, este preferabil să nu se folosească la sugari, copii și femei gravide. În asemenea cazuri, se folosesc preparatele pe bază de benzoat de benzil, Eurax sau sulf.

Benzoatul de benzil se utilizează într-o bază lichidă, loțiune alcoolică, emulsie sau în unguent de vaselină 10—25%, mai ales la copii sub 3 ani, timp de 3—4 zile cu rezultate foarte bune. Benzoatul de benzyl intră și în compoziția preparatului NBIN recomandat de OMS pentru scabie și păduchi (NBIN conține, pe lîngă benzoat de benzyl, DDT, benzocaină și polisorbent 80—85%).

Pentru sugari se poate recomanda Balsam de Peru 5 g, ung. Stirax 20 g, ol. chamomilla camforat 120 g. Dintre vechile medicații, utilizat încă frecvent este sulful. Se folosește sub formă de sulf precipitat în concentrație de 10% pentru adulți și 3—5% pentru copii, în unguente sau mixturi (la cei cu tegument mai sensibil). Tratamentul se aplică 3 seri la rînd, după care se face baie și se schimbă lenjeria de pat și corp. După această cură se face dezinfecția finală a tuturor lucrurilor de pat și de corp cu insecticid pulbere sau prin spălare, fierbere și călcare cu fierul încins. La nevoie, se poate repeta o aplicare peste o săptămînă. Sulful poate da, nu rareori, iritații și dermite de contact, în special la copii și la pacienții cu scabie eczematizată. În asemenea cazuri, se poate aplica sulful fie în unguente cortizonice, fie se alternează aplicațiile de sulf cu dermatocorticoizi sau se poate folosi un alt topic antiscabios.

De obicei dermitele iritative primare la sulf se remit după oprirea tratamentului.

Scanned with OKEN Scanner

Mai recent, s-au preconizat aplicațiile de sulf micronizat (Clinica de Dermatologie din Iași) în polietilenglicol sau suspensie în vehicul lichid compus din alcool și oleum ricini cu bune rezultate și mai bine tolerat.

Dintre hidrocarburile sulfurate, de mult timp utilizate, amintim preparatul Mitigal.

Tratamentul cu sulf are și o serie de inconveniente, fiind mai puțin acceptabil din cauza mirosului său, necesită băi generale zilnice, pe care unii pacienți nu au posibilitatea de a le face.

La atopici și alergici este posibilă și apariția unor dermite alergice la sulf.

Toți cei trei agenți antiscabioși dau vindecare la 95—100% din cazuri, dacă sînt aplicați corect.

Crotomitonul (preparatul Eurax-Geigy) în conc. de 10% în cremă, loțiune sau pulbere, necesită 2—3 aplicări la 24 de ore consecutiv. Este o medicație antiscabioasă, antipruriginoasă și bacteriostatică, cu efecte bune, dar și cu eșecuri. Este mai puțin eficace decît Lindanul. Poate provoca și reacții alergice. Nu se aplică pe suprafețe umede.

Adăugarea de dermatocorticoizi la tratamentul topic antiscabios, trebuie să se facă numai la atopici și la bolnavi cu un trecut alergic și cu eczematizări. Terapia steroidă sistemică trebuie strict rezervată eczematizărilor întinse și pe perioade scurte și în doze mici și mijlocii, desigur asociată cu tratamentul antiscabios.

Antibioterapia generală este necesară în cazurile piodermizate și impetiginizate.

În formele de scabie norvegiană, pe fond de depresie imunitară, alături de scabicidele topice s-a încercat Levamisolul (Decaris) pe cale generală. Unii au încercat și Thiobendazolul pe cale generală, în special în scabia eczematizată sau suprainfectată, în care nu se poate aplica din primul moment un tratament antiscabios local.

Măsuri preventive și de control a epidemiei de scabie. Această boală, în aparență banală, prin numărul relativ mare de zile de incapacitate de muncă, datorită mai ales frecventelor complicații și formelor atipice mai greu de diagnosticat, este destul de costisitoare pe plan economic. Pentru scăderea morbidității se impun o serie de măsuri ce țintesc la prevenirea, la stabilizarea și apoi la eradicarea acestei boli.

În acest scop, pe plan individual trebuie împiedicat contactul și apropierea de cei infestați, împiedicarea schimbării articolelor de îmbrăcăminte cu cei contaminați, a prosoapelor, cearșafurilor etc., împiedicarea folosirii aceleiași camere cu bolnavul, călcarea hainelor cu fier încins și fierberea lenjeriei intime și a rufelor de pat.

Pe plan social este nevoie ca în aria de infestare să funcționeze o echipă sanitară cu competență profesională și responsabilitate integrală, pentru tratament și dezinfecție. În operația de eradicare este necesară și o temeinică informare și documentare privitoare la aspectele clinice actuale, la cele epidemiologice, de prevenire, igienă și tratament a acestei parazitoze cu mare putere de invazie.

Educația sanitară prin filme, conferințe etc. este de cea mai mare importanță pentru instruirea bolnavilor, pentru aplicarea corectă a tratamentului, pentru tratarea tuturor membrilor unei familii contaminate, pentru o dezinfecție eficientă, pentru prevenirea contaminării celor sănătoși, prin

Scanned with OKEN Scanner

evitarea contactului familial, a aglomerațiilor. În colectivitățile de copii, în timpul epidemiei este necesar un control periodic.

Actualmente, trebuie să se acorde o atenție continuă problemei scabiei din partea tuturor organelor sanitare și sociale. Este necesar să se asigure o informare și documentare largă a corpului medical sanitar, nu numai din rețeaua de Dermato-Venerologie, ci și a celor din sectorul de Pediatrie, a generaliștilor, epidemiologilor ca și a activului de Cruce Roșie, asupra aspectelor noi privind clinica, epidemiologia, terapia și profilaxia scabiei.

4.3.1.2. SCABIA ANIMALĂ

Dr. ANA MORFEI

Scabia transmisă omului de la animale nu constituie, de obicei, o boală gravă, deoarece, datorită specificității de gazdă, în cele mai multe cazuri retrocedează spontan, după întreruperea contactului cu sursa de contaminare.

Paraziții nu sapă în piele tunel acarian și numai cu totul excepțional acarienii și ouăle lor pot fi găsiți în leziuni, prin raclarea epidermei.

Sarcoptes scabiae prezintă subspecii pentru majoritatea animalelor domestice sau sălbatice: câine, pisică, porc, cal, oaie, capră, cămilă, iepure etc. Multe dintre acestea pot determina la om izbucniri epidemice limitate.

Notoëdres cati, parazit al pisicii, afectează uneori și omul.

Knemidokoptes mutans și Knemidokoptes laevis, paraziți ai păsărilor domestice, au fost, de asemenea, semnalați atacînd omul.

Genurile Psoroptes și Chorioptes, acarieni ai cabalinelor și bovinelor, pot fi uneori găsiți pe tegumentele celor ce vin în contact cu aceste animale, determinînd epidemii restrînse.

Cheyletiella parasitovorax și Cheyletiella yasguri trăiesc liberi în blănurile câinilor, pisicilor, iepurilor și se transmit cu ușurință la om.

Ca aspect clinic, scabia transmisă de la animale se poate manifesta prin erupții eritemato-papuloase pruriginoase, uneori papulo-veziculoase. Spre deosebire de scabia umană, nu prezintă tunel acarian și nu respectă zonele de elecție clasice, apărînd mai des în zonele în care tegumentul a venit în contact cu animalul. La copii, scabia canină poate afecta și fața. Cheyletiella poate produce o erupție extensivă a trunchiului și membrelor, papulovezicule sau pustule, prurit, leziuni ce simulează uneori dermatita herpetiformă.

Toate formele de scabie animală se pot vindeca spontan, dar pot interveni reinfectări dacă sursa de contaminare nu a fost înlăturată.

4.3.1.3. SCABIA CEREALELOR

Acarianul Pyemotes ventricosus din familia Pyemotidae parazitează larvele unor insecte ce trăiesc pe cereale sau fîn și este responsabil de apariția unor dermatite.

Mușcătura parazitului este superficială dar sensibilizarea alergică indusă poate fi foarte severă.

Leziunile sînt papulo-urticariene, veziculoase și uneori buloase.

Distribuția depinde, în mare măsură, de locul și durata expunerii la materialele infestate (paie, cereale diverse, fîn).

Scanned with OKEN Scanner

Prin înlăturarea sursei de contaminare boala poate retroceda spontan. Se tratează prin spălare cu apă și săpun și deparazitare.

Se tratează, de asemenea, manifestările alergice.

4.3.1.4. ACARIOZE DETRITICOLE

Unii acarieni din subordinul Sarcoptiformes, aparținînd familiilor Tyroglyphidae și Glycyphagidae, sînt paraziți facultativi care trăiesc liber pe materii organice și ocazional pot determina afecțiuni cutanate (fig. 4.27). Persoanele expuse sînt acelea care vin în contact cu fructe uscate dulci, cereale și alte alimente, în special zaharoase. Cei mai cunoscuți paraziți sînt Glycyphagus domesticus (acarianul băcanilor), Acarius siro (acarianul de brînză), Tyroglyphus castellanei (acarianul de capră), Tyroglyphus longior și Tyroglyphus farinae. Aceștia se pot găsi pe alimentele contaminate și de aici ajung în mare număr sub stratul cornos sau în fisurile epidermei. Pot determina prurit, uneori însoțit de erupții papuloase sau papulo-veziculoase, pe părțile expuse ale corpului. Reinfestarea repetată duce la sensibilizări cu producerea de urticarie și astm bronșic.

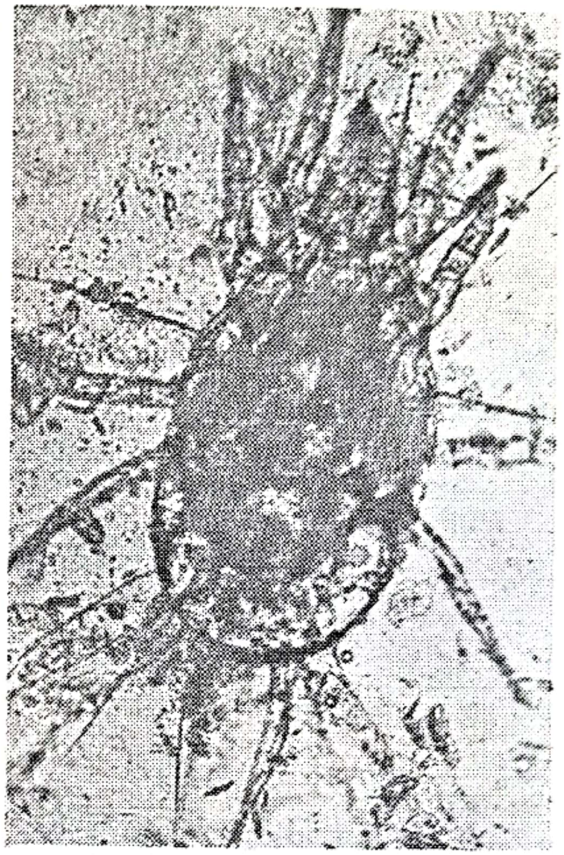


Fig. 4.27. — Acarian detriticol

Profilaxia implică evitarea manevrării de alimente contaminate. În acest caz, afecțiunea se limitează spontan și nu necesită tratament. Complicațiile alergice vor fi tratate specific.

4.3.1.5. TROMBICULOZA

Boala este determinată de înțepăturile larvelor de acarieni din familia Trombiculidae, specia Trombicula autumnalis (fig. 4.28). Înțepăturile intervin vara (larva de seceriș). Paraziții pot fi vectori pentru infecțiile cu rickettsii. Adultul depune ouă pe sol din care eclozează larve roșii lungi de 0,25 mm și care se hrănesc cu proteine animale. Ele se urcă pe picioare și gambe, se înfig în piele, agățîndu-se cu armătura bucală, injectează saliva care dizolvă celulele și sug lichidele rezultate. Produc leziuni papulo-veziculoase, însoțite de eriteme și edem (fig. 4.29 și 4.30), care evoluează uneori spre aspecte granulomatoase cu limfangită și limfadenită regională. Localizarea cea mai frecventă este pe picioare, gambe și coapse. Se întîlnesc la persoanele care umblă cu picioarele goale și gambele sau coapsele neprotejate. Leziunile apar la cîteva ore de la atacul larvelor. După 1—4 zile, larvele se desprind spontan.

Scanned with OKEN Scanner

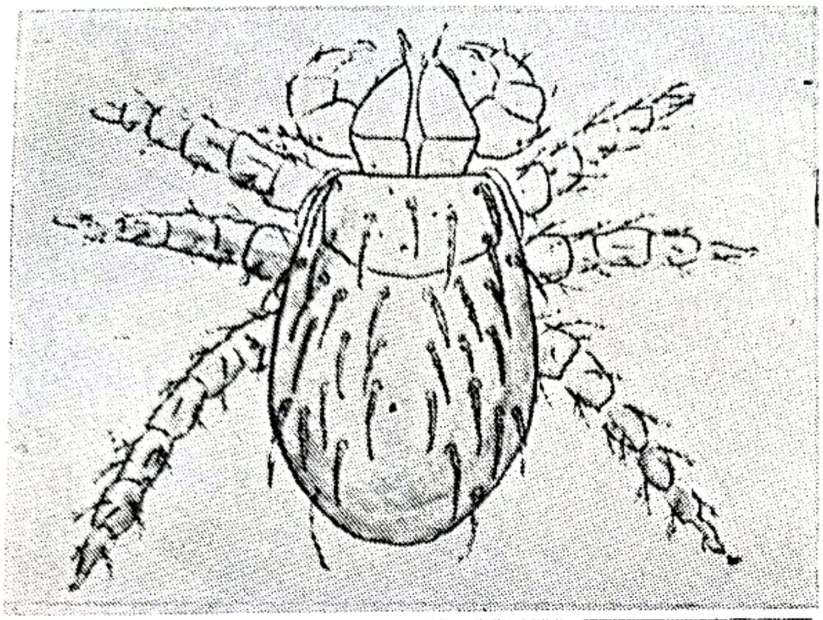


Fig. 4.28. — Larvă de Trombicula autumnalis

Fig. 4.29. — Trombiculoză

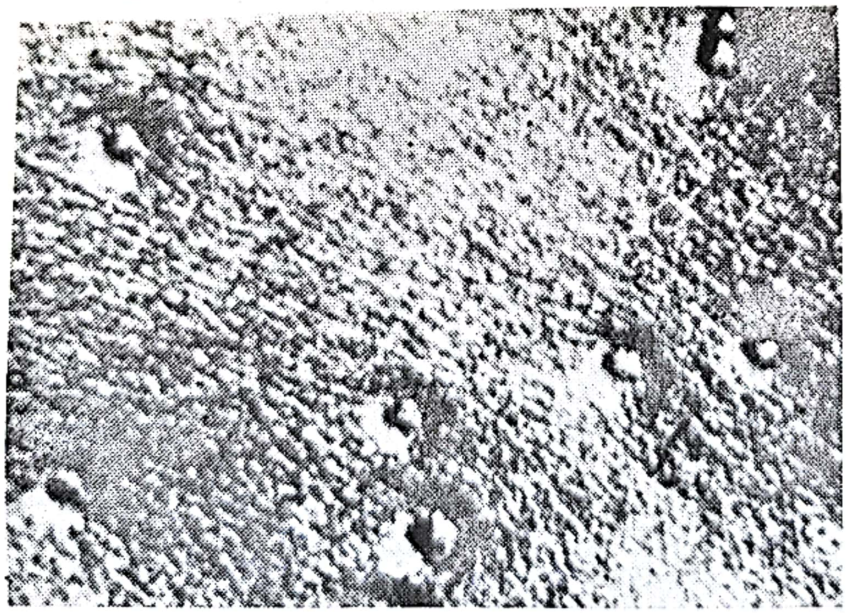


Fig. 4.30. — Trombiculoză (detaliu)

Scanned with OKEN Scanner

Tratament și profilaxie. Leziunile se vindecă ușor cu o pomadă cu sulf 5—10%. Profilactic se recomandă îmbrăcăminte strînsă pe gambe și coapse. Se pot aplica în mod preventiv pudraje locale cu talc sulfurat.

Dermatoze cu Dermatophagoides scheremetewskyi. Parazitul este un acarian aparținînd subordinului Sarcoptiformes. În mod obișnuit el infectează rozătoarele și unele păsări. Poate produce leziuni dermatologice de tip alergic urticarian la om. În ultimul timp este din ce în ce mai des implicat în sindroame alergice, atît locale cît și generale și constituie obiectul unor cercetări de actualitate.

4.3.1.6. DEMODECIDOZA

Demodecidoza este afecțiunea provocată de Demodex folliculorum (fig. 4.31), din familia Demodecidae. Acarianul, de formă alungită, măsurînd 0,4/0,03 mm, este parazit obligatoriu al foliculului pilosebaceu, la om și animale. La cîine provoacă o dermatoză gravă, rîia demodecică, ce duce la exitus. Demodex folliculorum a fost descris pentru prima oară de către Ayres în anul 1930. Parazitoza este răspîndită în toată lumea, dar incidența sa nu este bine cunoscută. Aparent, se întîlnește rar la copiii mai mari și la adulți. Acarianul se găsește pe față, gît, torace, dar este mai frecvent pe frunte, obraji și nas (fig. 4.32). Patogenitatea sa este încă obiect de discuție. În acneea rozacee, numărul de foliculi infestați și numărul de paraziți în fiecare folicul este crescut prin comparație cu subiecții normali. Nu este deplin stabilit dacă acneea rotacee creează condiții favorabile pentru multiplicarea acarianului sau dacă acesta induce, la rîndul său, modificări patologice.

Leziunile provocate de demodex folliculorum sînt considerate a fi de 2 tipuri mai importante. Poate apărea fie astuparea foliculului pilosebaceu cu o scuamă albă, subțire, fie o descuamare uscată, maculară cu eritem și pustule.

Demodecidoza a mai fost suspectată și în unele erupții pustulare din jurul gurii sau în unele blefarite.

Diagnostic. Se pune prin extragerea parazitului și vizualizarea microscopică.

Tratament. Se pot face aplicații locale cu kelen. Acneea rozacee se tratează ca atare.

4.3.2. BOLI DETERMINATE DE ÎNȚEPĂTURI DE CĂPUȘE

Căpușele sînt acarieni mari care pot ajunge la dimensiuni de 4—5 mm și care sînt ectoparaziți ce se hrănesc sugînd sînge în toate stadiile lor evolutive. Ele sînt importanți vectori pentru variate boli rickettsiene și virale. Superfamiliile Ixodidae se împart în 2 subfamilii: Ixodidele propriu-zise cu corpul mare și gros și Argasidele cu corpul mai subțire. Vom include, tot aici, unele boli determinate de căpușele păsărilor și rozătoarelor, acarieni aparținînd familiilor Dermanyssidae și Haemogamasidae și care provoacă maladii ce prezintă aspecte clinice și epidemiologice asemănătoare, afectînd oamenii ce vin în contact cu animalele menționate.

Căpușele din familia Ixodidae (fig. 4.33) manifestă, rareori, specificitate de gazdă. Larvele, nimfele și adulții atacă orice fel de animal accesi-

Scanned with OKEN Scanner

bil, inclusiv omul și rămîn fixate mai multe zile înainte de a recădea pe sol. Omul este atacat atunci cînd merge desculț pe iarbă sau vine în contact cu solul infectat. Ixodidele sînt răspîndite în toată lumea și cuprind numeroase genuri dintre care mai importante sînt: Dermacentor, Ixodes, Rhipicephalus, Haemaphysalis, Hyalomma, Boophilus și Amblyomma.

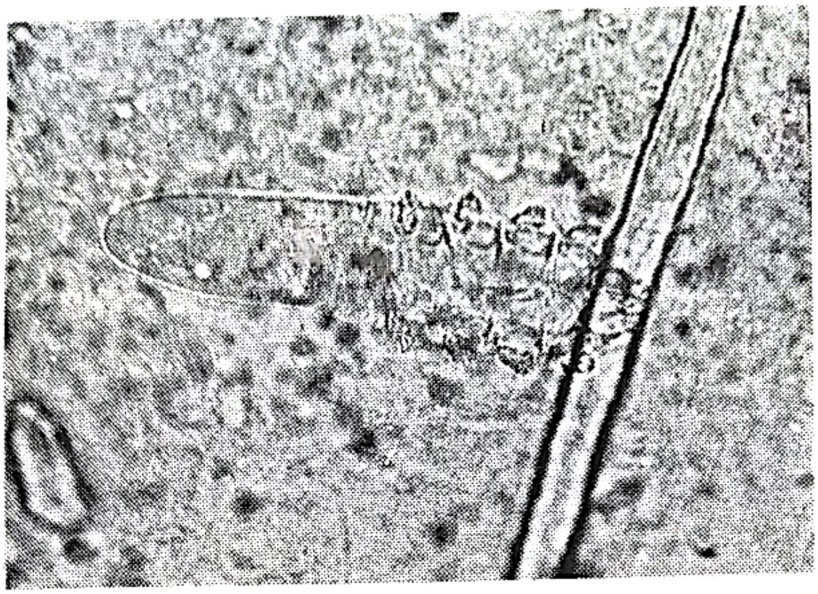


Fig. 4.31. — Demodex folliculorum

Fig. 4.32. — Foliculită cu Demodex folliculorum

Subfamilia Argasidae diferă de Ixodidae și prin modul de hrănire, rapidă, în special nocturnă. Armătura lor bucală se fixează foarte puternic de gazdă, încît atunci cînd sînt smulse cu brutalitate, se rupe și rămîne în piele. Multe specii sînt paraziți ai păsărilor și rozătoarelor și sînt vectori redutabili pentru diferite boli. Sînt foarte cunoscute ca atare genurile Argus a

Scanned with OKEN Scanner

căror mușcătură dă reacții foarte puternice și alte genuri ca Ornithodoros, Otobius.

Manifestări clinice. Unele căpușe pot elabora și deversa substanțe toxice în plagă, sensibilizante și uneori anticoagulante de natură necunoscută. Reacția locală după mușcătură este deseori impresionantă. În special mușcătura Argasinelor poate determina leziuni dureroase și necrotice. În scalp se poate observa uneori alopecie temporară. Spre deosebire de Ixodidae, care pot fi observate atașate de piele multe zile, Argasinele nu pot fi găsite la locul mușcăturii.

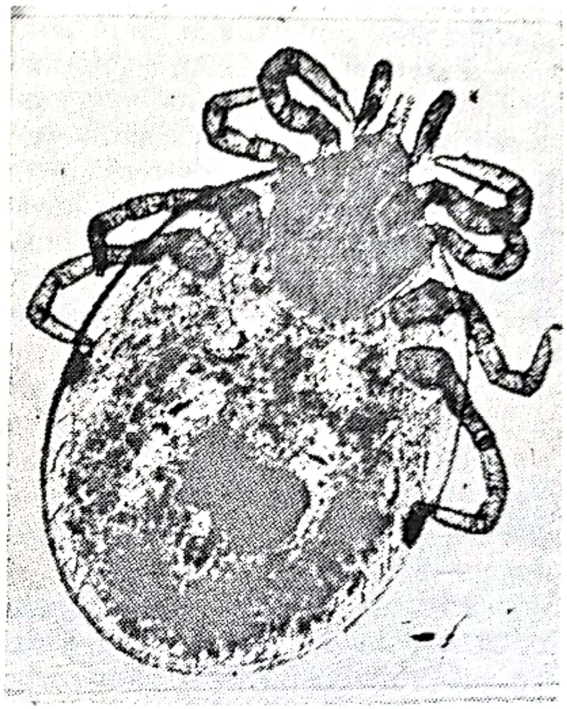


Fig. 4.33. — Ixodes ricinius

Uneori pot apărea erupții urticariene, pruriginoase, deseori papuloase care persistă mai multe zile după înlăturarea parazitului.

Ornithodoriaza se prezintă ca noduli multipli, fermi, ce pot deveni crateriformi și hemoragici în jurul unei plăgi centrale. Pruritul intens durează aproximativ 12 zile după care leziunile încep să retrocedeze. După 3 săptămîni se vindecă, lăsînd în urmă o suprafață pigmentată.

Retenția fragmentelor din aparatul bucal al căpușelor în pielea animalelor poate provoca apariția unor granuloame locale.

Paralizia de căpușe. Unele Ixodide (Ixodes holocylus, Ixodes pilosus, Dermacentor andersoni, Dermacentor variabilis) pot determina, prin înțepătura lor nivelul capului sau în vecinătatea coloanei vertebrale, o paralizie gravă, asemănătoare cu poliomielita, care însă nu lasă sechele. Boala este provocată de o neurotoxină a unora dintre speciile de căpușe.

Diagnostic. Prezența parazitului la locul înțepăturii certifică etiologia. Alteori, diagnosticul se pune pe considerente epidemiologice și clinice.

Tratament. Pentru a îndepărta parazitul înfipt în piele, se aplică benzină sau petrol, după care acesta cade imediat. Leziunile locale se tratează simptomatic. Manifestările generale alergice beneficiază de tratamentul antihistaminic.

4.3.3. PEDICULOZELE

Pediculozele sînt entomoze determinate de insecte care, din punct de vedere sistematic, aparțin ordinului Anoplura, familia Pediculidae. Anopluresle hematofage sau păduchii sînt paraziți care în mod obișnuit se deplasează încet, dar se pot fixa ușor și puternic de firele de păr cu ajutorul armăturilor de la extremitatea membrelor. Se hrănesc cu sînge și în mod obișnuit s-au acomodat unei singure specii. Viața păduchilor durează 6—7 săptămîni, iar rezistența lor față de diferitele condiții de mediu, cum sînt uscă-

Scanned with OKEN Scanner

ciunea și căldura, este extrem de redusă. La temperatura de peste 60°C, atît ouăle cît și formele adulte mor în cîteva minute. După fecundare, femela depune pe firele de păr un număr de 8—10 ouă pe zi. În timpul cît trăiește, o femelă poate expulza pînă la 300 de ouă. Acestea au între 400—500 microni lungime, sînt alungite și fixate de firul de păr printr-o substanță ce se solidifică în contact cu aerul. Ouăle sînt operculate și prin micropilul acoperit cu opercul iese, după 6 zile de la pontă, forma larvară.

Păduchii sînt insecte cu metamorfoză incompletă. Larvele năpîrlesc de trei ori și apoi dau naștere parazitului adult. Incubația ouălor și toate năpîrlirile pînă la stadiul adult durează 18 zile, ceea ce înseamnă că generațiile de păduchi apar extrem de repede.

Păduchii paraziți ai omului sînt insecte de mici dimensiuni, lipsite de aripi. Au corpul turtit dorso-ventral, capul proeminent și ochii mari, foarte vizibili. Aparatul bucal are o trompă scurtă și puternică și este adaptat pentru înțepat și supt. La extremitatea membrelor, la fiecare picior, se găsește cîte o gheară.

Păduchii sînt paraziți permanenți putînd transmite și o serie de boli.

Genul Pediculus infestează numai specia umană.

Există trei varietăți de păduchi care afectează omul:

— Pediculus humanus varietatea capitis.

— Pediculus humanus varietatea corporis.

— Phtirius pubis.

Pediculus capitis și Pediculus corporis sînt reuniți în specia Pediculus humanus, deoarece între ele nu există diferențe notabile anatomice și fiziologice. Probabil că Pediculus corporis a derivat din Pediculus capitis după ce omul a început să poarte haine. În raport cu localizarea parazitului, se descriu 3 forme clasice de pediculoză: 1) Pediculoza capului. 2. Pediculoza corpului. 3. Ftiriaza pubiană.

4.3.3.1. PEDICULOZA CAPULUI

Boala este determinată de Pediculus humanus var. capitis (păduchele de cap) care parazitează pielea păroasă a capului, mai rar sprîncenele, mustața, barba și, în mod excepțional, părul regiunii pubiene sau alte zone păroase. Parazitoza este larg răspîndită în lumea întreagă. Entomoza este mai frecventă în orașe și în timp de război cînd incidența atinge uneori 50% dintre fetele de vîrstă școlară și 15% dintre băieți, iar în unele cazuri afectează pînă la 80% din populația întregii colectivități.

Păduchii sînt, în general, rari. În unele cazuri se găsește unul pînă la 10 paraziți la 60% dintre cazurile infectate, alteori pînă la 100 de paraziți la 2—5% dintre bolnavi și foarte rar peste 1000 paraziți. În schimb, ouăle (lindinele) sînt foarte frecvente. Ele sînt aderente aproape de rădăcina părului și se deosebesc de scuame care sînt mai albicioase, de formă neregulată și nu sînt aderente la firul de păr. Femela măsoară 2,7/1 mm, iar masculul 1,6/1 mm. Paraziții au culoarea cenușie închisă pe părțile laterale. Cînd sug sîngele omului ei își introduc saliva în sîngele uman. Se hrănesc de 2—3 ori/zi, orificiul bucal fiind prevăzut cu mandibule cu care înțeapă tegumentul. Abdomenul parazitului, format din 8 segmente, este mai îngust decît toracele, iar picioarele sînt adaptate pentru a se agăța de firul de păr. Ouăle sînt ovale, avînd un opercul cu mici orificii pe unde respiră larva. Larvele

Scanned with OKEN Scanner

ies din ouă a 6-a zi și devin adulți a 18-a zi, după ce au năpîrlit de 3 ori. Păduchii de cap se transmit direct de la omul parazitat la cel sănătos sau prin intermediul veșmintelor.

Manifestări clinice. Afecțiunea determinată de insectă este pediculoza capului manifestată prin prurit violent cu erupții polimorfe (papule sau vezicule). Gratajul intens favorizează suprainfecția.

Păduchele poate transmite tifosul exantematic, febra recurentă și „febra de tranșee". În locul unde parazitul își înfige rostrul pentru a suge sîngele, aceasta întîmplîndu-se mai des la nivelul foliculului pilos, ia naștere o mică hemoragie căreia îi urmează o papulo-veziculă foarte pruriginoasă produsă prin acțiune iritantă sau printr-un mecanism alergic la substanțele din saliva păduchelui. Pruritul este deseori semnul revelator al pediculozei. Din cauza gratajului intens, se produc escoriații cu exsudat abundent, care duc la eczematizari, iar prin infecții streptostafilococice supraadăugate pot apărea diferite piodermite. Secrețiile produse de aceste leziuni se usucă și se transformă în cruste care lipesc între ei perii din regiunile afectate. Localizarea cea mai frecventă a pediculozei capului este regiunea occipitală, de unde se întinde la ceafă, urechi și obraji sub formă de erupții eczematoase sau piococice.

În unele cazuri, datorită unei infestări masive, cînd afecțiunea durează de mai multă vreme și nu se iau măsuri de igienă, leziunile din pielea capului ajung la un maximum de intensitate. În acest caz, capul se prezintă ca și cum ar fi acoperit de o calotă formată din peri încleiați printre care se găsesc paraziți și lindine. Atunci cînd perii sînt desfăcuți, ei lasă să se vadă paraziții și ouăle înglobate într-o masă de puroi determinată de leziunile piodermice care ocupă întreaga regiune afectată. Această formă de pediculoză este însoțită, de cele mai multe ori, de limfangite și adenite cervicale.

Diagnosticul afecțiunii se face prin punerea în evidență a paraziților și ouălor depuse de ei. Acestea sînt ferm atașate de firul de păr și se pot identifica ușor cu o lupă de mînă.

Orice erupție eczematiformă sau piococică localizată în pielea capului și mai ales în regiunea occipitală și părțile glabre învecinate, însoțită de prurit intens, trebuie să trezească suspiciunea posibilității unei pediculoze.

Profilaxie. Deoarece pediculoza capului afectează în mod obișnuit fetele și băieții din școlile elementare, care se contaminează cu ușurință, unii de la alții, sînt necesare examene regulate și atente ale tuturor elevilor pentru a putea descoperi la timp, izola și trata pe cei infestați.

Tratament. A fost simplificat prin întrebuințarea insecticidelor de contact (Lindan și DDT) care sînt ușor de aplicat, eficiente și, în plus, au și o acțiune foarte bună, distrugînd păduchii în 6—8 ore prin tetanizare urmată de paralizie. Aceste insecticide nu au acțiune asupra ouălor și, de aceea, tratamentul trebuie repetat la 8 zile, pentru a distruge paraziții pe măsură ce aceștia ies din ouă. Corpul se spală cu apă și săpun, după care se aplică o pomadă antiparazitară sau se fac pulverizații cu insecticide de contact în concentrație de 10% în amestec cu talc. După ce se pudrează abundent pielea capului cu pudră DDT sau HCH 10% și se acoperă capul cu o bonetă, a doua zi părul se piaptănă cu un pieptene cu dinți deși. Operația se repetă peste 8 zile. Pentru îndepărtarea lindinelor, se pot folosi fricțiuni cu oțet sau cu o soluție de mercur 1% și acid acetic 5% care dizolvă teaca chitinoasă și permite înlăturarea acestora cu un pieptene des. După tun-

Scanned with OKEN Scanner

derea părului și spălarea cu apă caldă și săpun, se poate aplica un unguent antiparazitar ca precipitatul galben de mercur 2%; operațiunea se repetă 2—3 zile consecutiv pînă la dispariția completă a paraziților.

Dată fiind acțiunea toxică a insecticidelor de contact (DDT sau Lindan) în prezent pe plan internațional se folosesc în tratamentul pediculozelor

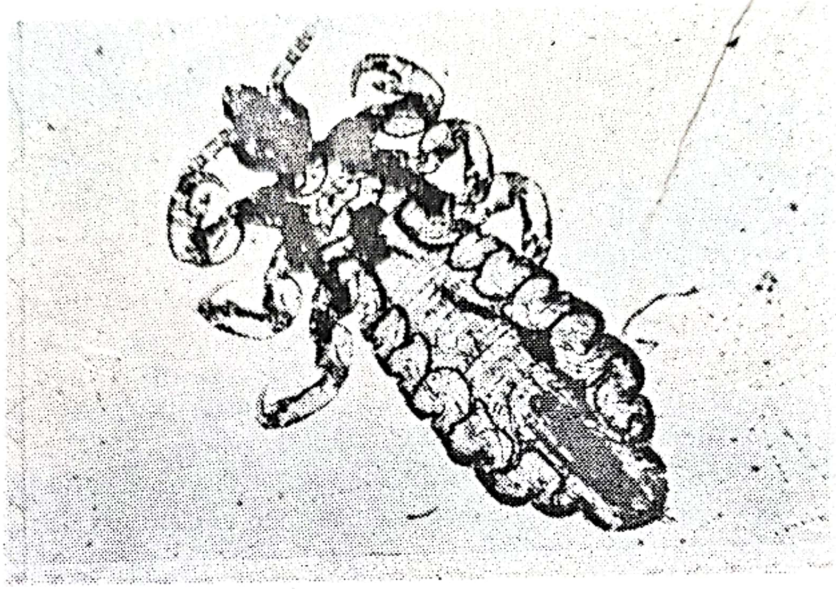


Fig. 4.34. — Pediculus corporis

(capului și pubiană) și preparate pe bază de piretrine care se prepară din extractul de piretru, plantă ce crește în Kenia și pe coasta Dalmației. Piretrinele acționează împotriva insectelor, păduchilor și, după unii autori, împotriva acarienilor. Se folosesc cu rezultate bune în pediculoza capului și pediculoza pubiană. Se tunde sau se rade părul din regiunile respective, după care se tamponează cu un tampoa de vată îmbibat cu soluție de piretrină, timp de 5 minute, o dată pe zi, 3—4 zile consecutiv. La 24 de ore după ultima aplicare, se spală cu apă și săpun. Dacă infestarea este severă și asociată cu o infecție secundară masivă, este obligatoriu ca părul să fie purtat scurt și să se administreze antibiotice.

4.3.3.2. PEDICULOZA CORPULUI

Este determinată de Pediculus humanus var. corporis (fig. 4.34) sau sinonim Pediculus vestimenti (păduchele de corp sau de haine), care se localizează pe pielea corpului, indiferent de regiune, numai atîta timp cît se hrănește. În restul timpului se găsește pe lenjerie sau pe haine, de obicei la cusături, guler etc. Numărul de paraziți care infestează omul este mai mic de 10 (adulți sau nimfe) la 50% dintre cazuri și foarte rar se găsesc pînă la 200 de insecte la un singur om. Se pare că temperatura sau umiditatea corpului determină numărul de paraziți pentru fiecare caz. În afara corpului, păduchii trăiesc mai puțin de 10 zile, chiar la temperatura optimă de 15°C; ouăle supraviețuiesc pînă la o lună în haine. Pediculoza corpului afectează în mod obișnuit colectivitățile de adulți sau vîrstnici, unde domnește promiscuitatea și mizeria.

Scanned with OKEN Scanner

Păduchele de corp este turtit dorso-ventral. Este mai mare ca păduchele de cap. Masculul măsoară 3 mm lungime/1 mm lățime, iar femela 3,3 mm lungime/1,1 lățime. Culoarea este alb-cenușiu perlat. Femelele depun ouăle neembrionate, care se prezintă sub forma unor mici granulații gălbui. Ouăle evoluează la o temperatură de peste 22°C; larvele ieșite din ouă seamănă cu adulții, dar sînt mai mici și, de asemenea, hematofage. Insecta reprezintă un vector redutabil pentru bolile transmisibile. Este agentul tifosului exantematic, al „febrei de tranșee" și al febrei recurente. Pediculus corporis, sugînd sîngele omului infestat, preia ricketsiile ce se dezvoltă în celulele tubului digestiv al păduchelui, care, pînă la urmă, plesnesc, punînd în libertate germenii ce trec în mediul extern, odată cu fecalele parazitului. Începînd din momentul în care rickettsiile se găsesc în dejecțiile insectei, acestea pot invada organismul uman prin micile escoriații de la nivelul pielii. Se pare că boala poate fi transmisă și prin înțepătură. Febră de tranșee este transmisă de Pediculus corporis în același mod ca și tifosul exantematic. Febra recurentă este cauzată de spirocheta Borellia recurentis. Pediculus corporis sugînd sîngele infectat cu spirochete le păstrează 24 de ore în tubul digestiv; după acest interval, spirochetele trec în cavitatea generală a insectei, unde suferă o serie de modificări, iar după 6 zile devin capabile să infecteze omul. Transmiterea bolii se face prin strivirea parazitului purtător de spirochete. Germenii puși în libertate invadează organismul pe calea soluțiilor de continuitate de la nivelul tegumentului.

Manifestări clinice. Mușcătura parazitului determină doar o leziune punctiformă înconjurată de o mică roșie. La 7 zile sau mai mult, apare o papulă persistentă, iar pruritul începe să devină supărător. Există variații individuale în ceea ce privește intensitatea pruritului. În urma scărpinatului se produc escoriații de diferite dimensiuni. Acestea se acoperă de cruste hematice, brune, care se pot infecta cu stafilostreptococii de pe piele sau de sub unghii, evoluînd spre piodermite. Iau naștere astfel furuncule, abcese cu limfangite și adenopatii regionale. În pediculozele cronice se observă cicatrice liniare, lichenificări și o pigmentare particulară a pielii, denumită „melanodermia vagabonzilor" cu sediul în pelerină (umeri, gît, regiunea interscapulară, centură). După unii autori, melanodermia s-ar datora nu numai traumatismelor, ci și produsului secretat de paraziți. Locurile de predilecție ale paraziților sînt umerii, gîtul, regiunea superioară interscapulară și centura.

Peck și colaboratorii au studiat reacțiile cutanate datorate păduchelui de corp. Ei au examinat mușcături unice de păduche la voluntari. După ce actul hrănirii a fost complet, în acel loc s-a putut vedea o zonă cît un vîrf de ac înroșită, localizată; în aproximativ 18 ore s-a dezvoltat o papulă și s-a simțit pruritul. După 48 de ore, papula devine elevată și mîncărimea mai pronunțată. Ambele leziuni au durat 4 zile; după o săptămînă, la locul mușcăturii a persistat doar o zonă minusculă cît un vîrf de ac, maronie. Peck și colaboratorii au împărțit reacția pielii în două faze: purpurică și inflamatorie. Prima se datorează sîngerării iar a doua hipersensibilității.

Diagnostic. Pentru diagnosticarea pediculozei trebuie să se țină seama de simptomatologia descrisă, de prezența paraziților și a ouălor lor. În unele cazuri incipiente, în care parazitul nu a fost găsit, această dermatoză se poate confunda cu scabia, care are însă cu totul alte localizări. În cazurile suspecte, dar neconfirmate, se poate face un tratament de probă.

Scanned with OKEN Scanner

Profilaxie. Se recomandă pulverizarea cu DDT 5—10% a colectivităților în care au apărut păduchii, la fiecare 2—3 săptămini iar a lenjeriei după fierberea și călcarea ei.

Tratamentul de bază îl constituie pulverizările cu DDT sau Gamexan, în concentrație de 10% în talc, ale corpului, hainelor și lenjeriei de corp și de

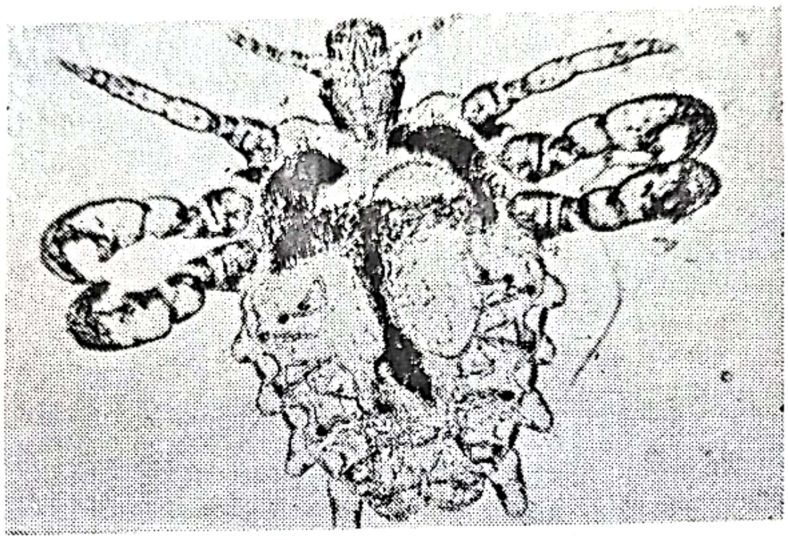


Fig. 4.35. — Phtirius pubis

pat. Insecticidele rămîn în vestimente 10—12 zile, după care procedeul se poate repeta. Locuința trebuie deparazitată cu petrol sau cu o soluție de Gamexan.

Leziunile cutanate, dacă nu sînt piodermizate, pot fi tratate cu pastă de zinc. În cazul piodermizărilor trebuie făcut și tratamentul acestora.

4.3.3.3. PEDICULOZA PUBIANA (ftiriaza pubiană)

Este determinată de Phtirius pubis (păduchele lat) (fig. 4.35).

Pediculoza sau ftiriaza pubiană este o maladie contagioasă, cu transmisie sexuală, cu localizare în regiunea genitală, perigenitală și mai rar pe coapse, torace, abdomen, axile, mustață, barbă, gene, sprîncene, pielea capului nefiind atacată. Se situează ca frecvență, pe locul patru între bolile venerice după gonoree, sifilis și tricomoniază.

Boala este ușor transmisibilă. Transmiterea se face îndeosebi prin contact direct pe cale sexuală sau nesexuală și mai rar indirect prin lenjeria de pat și de corp. Localizarea la nivelul genelor și sprîncenelor este întîlnită, în special, la copiii contaminați de părinți sau alți membri ai familiei.

Phtirius pubis este de culoare albă-palidă, uneori gălbuie, caracterizîndu-se prin cap scurt și fixat într-o depresiune a toracelui, care este mai lat ca abdomenul. Este înzestrat cu 3 perechi de picioare dintre care ultima se termină prin gheare foarte puternice. Masculul măsoară 1,3/0,8 mm iar femela 1,5/1 mm. Femela depune circa 40 de ouă. Ouăle sînt colorate în maron, acoperite de o crustă chitinoasă, depuse la rădăcina firelor de păr. Larvele ies din ouă în a 7-a zi și devin adulți după ecloziune. Viața unei femele este de 30 de zile.

Scanned with OKEN Scanner

Manifestări clinice. Pruritul regiunii pubiene, determinat de înțepătura parazitului pentru a suge sînge, este simptomul revelator. La locul înțepăturii apar papulo-vezicule care, din cauza gratajului, se pot infecta. În multe cazuri se observă pe coapse și abdomen o erupție aproape patognomonică formată din pete albăstrui, rotunde sau lenticulare, rare sau numeroase, grupate sau diseminate și nepruriginoase, denumite „pete umbrite" ce nu dispar la presiune. Aceste pete sau macule, cenușii sau albastre, care au diametrul de 3—15 mm, pot fi observate ocazional pe coapsele și abdomenul persoanelor infestate. S-au emis mai multe ipoteze în ceea ce privește mecanismul apariției lor. Dugnet a considerat că acestea se datorează unui pigment al păduchelui. Astfel, el a putut reproduce aceste leziuni prin injectarea sucului din paraziții zdrobiți, dar extractele încălzite nu au produs astfel de leziuni. Alții au afirmat că aceste pete sînt rezultatul acțiunii salivei ce conține un ferment care provoacă transformarea hemoglobinei gazdei.

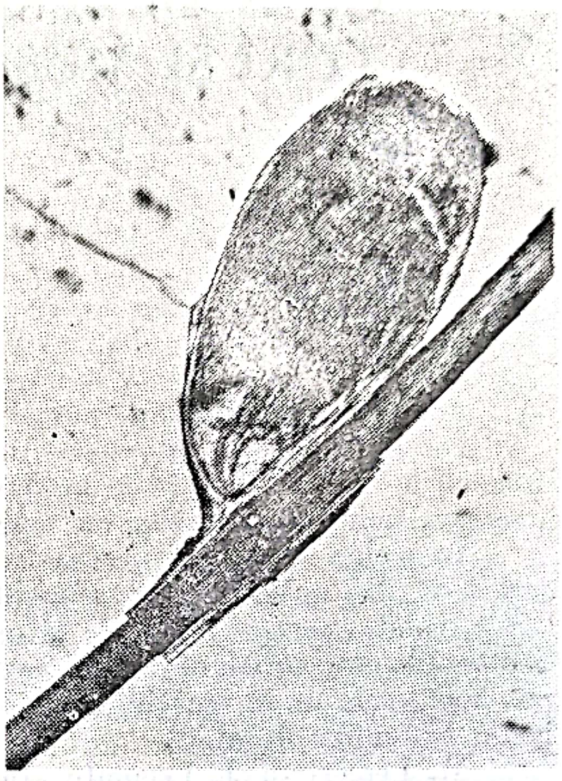


Fig. 4.36. — Ou de phtirius pubis

Există și cazuri de severitate moderată însoțite de semne clinice generale: durere continuă, rigiditate, slăbiciune a brațelor și picioarelor, oboseală, anorexie, febră, leucocitoză. În aceste situații pacienții au și pete albăstrui proeminente.

Diagnostic. Se pune în urma evidențierii lindinelor (fig. 4.36) și mai ales a păduchilor, a căror mișcare se poate vedea bine cu lupa.

Profilaxie. Deparazitarea lenjeriei și a hainelor se realizează fie prin mijloace fizice, fie prin aplicații de pulberi cu insecticide.

Tratamentul urmărește îndepărtarea păduchilor și a ouălor. Regiunile păroase se rad și apoi se aplică 3 zile consecutiv un unguent cu HCH 1%, soluție de piretrină 0,5—1,25% sau xilol (toluen) 50 picături în 50 g vaselină. A patra zi se face o baie generală, se schimbă lenjeria de corp și de pat, care se pulberizează cu DDT 5—10%. Lenjeria se păstrează într-un sac de plastic 5 zile după care se scutură și se spală. Infectarea genelor se tratează prin îndepărtarea păduchilor cu o pensetă și aplicarea unui unguent oftalmic cu oxid galben de mercur 2%. Pentru a preveni recidivele trebuie tratați toți partenerii sexuali.

Scanned with OKEN Scanner

5.
ALTE MANIFESTĂRI DERMATOLOGICE DETERMINATE DE ÎNŢEPĂTURI ŞI MUŞCĂTURI DE INSECTE

Prof. dr. AL. COLŢOIU

Aceste accidente sînt mai frecvente în anotimpul cald.

Înţepăturile sînt provocate de pătrunderea în piele a unui organ al insectei de formă tubulară — proboscis — cu ajutorul căruia insecta se poate hrăni cu lichid tisular sau cu sînge.

În acelaşi timp, se injectează în tegument şi unele substanţe şi veninuri care n-au nici o legătură cu alimentarea insectei şi care pot determina reacţii locale izolate, mai rar multiple, situaţii în care adoptarea unor măsuri terapeutice simple este suficientă. Manifestările la înţepătura şi muşcătura de insecte pot însă varia de la reacţii strict localizate, la reacţii întinse şi chiar pînă la boala sistemică fatală.

M. Leclerq şi J. Lecomte arată că în fiecare an mai bine de un milion de subiecţi sînt înţepaţi şi muşcaţi de animale veninoase, prezentînd manifestări mai severe, şi că circa 35 000 oameni mor datorită acestor cauze. Animalele veninoase variază după regiunea respectivă. În Mexic şi Africa de Nord sînt scorpionii, în zonele temperate ale emisferei de nord, himenopterele aculeate, iar în sud-estul Asiei şi India sînt în cauză mai ales şerpii.

În asemenea situaţii grave, este necesară instituirea unor tratamente de urgenţă, intensive, pentru remedierea acestor reacţii severe.

Mecanismele prin care insectele pot fi nocive la nivelul pielii şi altor organe şi sisteme sînt multiple (R. Harman). Astfel, unul dintre aceste mecanisme, cel mai simplu, este de *natură fizică*, *traumatică*.

La subiecţii normali nealergici reacţiile ce apar, ca urmare a înţepăturii unor insecte cum sînt viespile, albinele, căpuşele, furnicile, se datoresc injectării în ţesuturi a unor substanţe ce au, în primul rînd, un *efect iritant*, *dăunător*. Injectarea de substanţe, care în mod normal nu sînt dăunătoare dar care pot fi periculoase pentru persoane sensibilizate (ex. înţepăturile de ţînţari, ale unor gîndaci), reprezintă un alt mecanism.

Dipterele (ţînţari), răspîndiţi în toată lumea, determină reacţii cunoscute, comune pentru înţepăturile de insecte. Înţepăturile lor survin mai ales seara, sînt de obicei multiple, localizate cel mai adesea pe picioare, pe glezne etc. Sînt însoţite de dureri discrete, de iritaţie puternică şi prurit. La copii şi unii adulţi leziunile pot lua aspect bulos şi se pot impetiginiza în urma scărpinatului. Prin aceste înţepături, în regiunile tropicale se poate transmite malaria.

Scanned with OKEN Scanner

Uneori apar reacţii de contact, aşa cum se întîmplă după perii omizilor, ce pot determina dermite iritante şi pruriginoase. Ca urmare a retenţiei în piele a unor elemente din aparatul bucal al insectei poate lua naştere o reacţie cronică granulomatoasă, aşa cum se întîmplă uneori după muşcătura de căpuşe.

Pe calea înţepăturii unor insecte se transmit numeroase boli. Astfel, Tabanidaele (musca de cal) pot transmite antraxul şi tularemia; musca Tse-Tse, tripanosomiaza; Psychodidaele, răspîndite pe tot globul şi care includ genul Phlebotonius, cu mai multe specii, transmit, prin muşcătura femelei, leishmanioze şi aşa zisa urticarie polimorfă endemică (bartonelloza).

Înţepătura şi muşcătura de insecte (viespi, albine, purici, ploşniţe) prin injectarea unor substanţe străine, chiar dacă nu sînt veninuri, poate determina reacţii alergice de diferite grade sau chiar reacţii anafilactice sistemice la persoane sensibilizate. Reacţiile alergice pot fi de tip imediat, umorale sau tardive. De regulă, arată J. B. Lyon, înţepăturile de insecte sînt urmate de trei tipuri majore de reacţii alergice: reacţii urticariene, imediate, cu leziuni urticariene multiple şi grupate, cu punct central, foarte caracteristice; reacţii imediate eczematoase de tip eritemato-papulo-veziculos sau chiar de tip bulos; reacţii tardive cu indurăţie.

Leziunile se pot infecta secundar sau se pot asocia cu limfangită şi adenopatie regională însoţită de febră. În unele cazuri rare, înţepăturile de insecte sînt urmate de apariţia unor leziuni cutanate necrotice şi hemoragice, asociate cu nefropatie şi leziuni glomerulare de tipul celor observate în sindromul nefrotic. Reacţiile de sensibilizare variază de la cele localizate pînă la reacţii cutanate asociate cu o manifestare anafilactică sistemică fatală.

Vom trece în revistă, mai întîi, manifestările mai uşoare date de înţepăturile de insecte şi apoi, pe scurt, reacţiile mai grave cu caracter anafilactic, sistemic, întrucît asupra acestor manifestări am insistat îndeajuns, la capitolul privitor la şocul anafilactic şi la edemul Quincke.

Strofulusul sau urticaria papuloasă a copiilor. Cei mai mulţi autori anglo-saxoni împărtăşesc opinia că majoritatea cazurilor de strofulus alcopiilor între 2—7 ani sînt datorite unei sensibilizări dobîndite la muşcăturile de purici, care trăiesc ca paraziţi pe mamiferele şi păsările domestice din casă şi ferme: puricele ciinelui (Ctnecephalus canis), al pisicii (Ctnecephalus felis); paraziţii păsărilor, oilor, vitelor, fie la muşcăturile de ploşniţe. Erupţia apare la copii care sînt din toate celelalte puncte de vedere sănătoşi şi poate continua să se manifeste timp de săptămîni, luni sau chiar ani. Iritaţia este intensă şi insomnia pe care o determină este obositoare atît pentru copil cît şi pentru părinţi. Nu toţi copiii dintr-o familie sînt afectaţi, ci numai cei sensibilizaţi. Internarea în spital a acestor cazuri de strofulus, relevă unii autori, aduce după sine dispariţia erupţiei, care însă va reapare după ce copilul se reîntoarce în mediul său.

Rook şi Train Bell ca şi Balam şi Burt sprijină etiologia parazitară a strofulusului copiilor, bazîndu-se pe cercetările efectuate pe 130 de cazuri. În 21 de cazuri studiate, dintr-un lot de 30, s-a pus în evidenţă, de către autori, o specie diferită de purici în probele de pulberi casnice.

Dezinfectarea animalelor de casă a avut drept urmare o reducere considerabilă a acestei erupţii iritante.

Puricii (Siphonoptera), ectoparaziţi frecvent întîlniţi la om, mamifere şi păsări, produc atît muşcături numeroase cît şi reacţii de sensibilizare, care

Scanned with OKEN Scanner

îmbracă aspectul unei erupții papuloase, urticariene, uneori cu elemente hemoragice.

Ploșnița (Cimex lectularius) atacă zonele expuse, mușcăturile fiind mai inflamatorii decît cele produse de purici și pot da și manifestări de sensibilizare. Puricele de șobolan poate transmite ciuma bubonică.

Reduridele, hemiptere înrudite cu Cimex lectularius, din America de Nord și Centrală, Africa, Orientul Mijlociu, provoacă leziuni deosebit de dureroase și erupții buloase, hemoragice, adesea însoțite de manifestări sistemice. În zonele noastre de litoral, tabloul unei urticarii papuloase, poate fi provocat de sensibilizările la înțepăturile puricelui de plajă. Cei care fac băi în mare și intră în contact cu meduzele pot prezenta, de asemenea, erupții urticariene, uneori asociate cu umflături locale dureroase și rareori chiar colaps.

Reacția indusă de meduze poate persista zile întregi. Paralel cu erupția cutanată pot apare discrete fenomene generale, ca efect al rezorbției precum: crampe ale extremităților și ale musculaturii respiratorii, oboseală, senzație de apăsare pe torace. Terapia constă în antihistaminice, corticoterapie pe cale generală și unguente cu corticoizi locali. Mai tîrziu, în unele cazuri se pot forma granuloame la locul de contact cu meduza, care trebuie excizate.

Profilaxie. O îmbrăcăminte potrivită poate feri persoanele care pătrund într-o regiune infestată de pericolul unor accidente dintre cele descrise mai sus. Trebuie protejate mai ales gleznele, care sînt adesea sediul atacului multor insecte. Soluțiile respingătoare nu sînt active decît împotriva dipterelor și trebuie înlocuite destul de frecvent, mai ales după baie. Bazele grase sînt mai greu de folosit și favorizează murdărirea zonei respective de tegument. Sînt utile insecticidele în aerosoli pentru noapte și seara. Majoritatea conțin DDT cu adaus de pyrethrină sau allethrină, întărită cu piperonylbutoxid. Se recomandă, de asemenea, perdele protectoare. Se va evita circulația cu picioarele goale.

Tratament. Pentru tratamentul local al celor mai numeroase înțepături și mușcături este suficientă aplicarea locală de cremă sau loțiune cu calamină.

În cazul unor reacții locale mai violente — se aplică comprese umede și o cremă cu dermatocorticoizi (Ultralan, Metosyn) a cărei pătrundere se ajută prin masaj ușor.

La copii și bătrîni, se produce de obicei suprainfectarea leziunilor în urma scărpinatului, pentru care fapt se recomandă aplicarea preventivă a unui pansament.

O altă categorie de bolnavi care trebuie supravegheați cu grijă sînt cei cu tulburări de circulație periferică, care fac ușor edeme ale gambelor, erupții buloase, ectime, flebită și chiar septicemie. Se semnalează astfel de complicații după înțepătura de țînțari. În aceste cazuri este necesar un tratament local și general cu antibiotice, repaus la pat și ridicarea membrului bolnav. Nu se aplică, în aceste cazuri, creme cu steroizi.

5.1. MANIFESTĂRI PROVOCATE DE MUȘCĂTURI DE PĂIANJENI (Arachnoida)

Reacțiile cu caracter toxic prin înțepături de insecte sînt provocate cel mai frecvent de păianjeni (Arachnide), al căror organism este, de altfel, înarmat cu un aparat special format din chelicere și glande veninoase.

Scanned with OKEN Scanner

În țările calde (Brazilia etc.), cei mai cunoscuți și mai veninoși păianjeni, a căror mușcătură are consecințe grave pentru om, sînt așa zișii „armadeiras" (Phoneutria fera), păianjeni vagabonzi ce nu-și țes pînză și Tarantula (Licoza eritchrognata). În aceste țări, mușcăturile unor astfel de păianjeni, prin frecvența și gravitatea lor, constituie o problemă importantă de sănătate publică.

În țara noastră, numai cîteva specii (Hogna singoriensis, Dolomedes chiracantua etc.) pot produce prin mușcătura lor unele simptome locale, și acelea trecătoare. Singurul gen răspîndit și cunoscut în toată lumea, a cărui mușcătură are consecințe foarte grave, este Latrodectus mactans (Văduva neagră), descris de Welck în 1837, care face parte din familia Theridídae. Acest păianjen foarte veninos, care are o otravă mai puternică decît a șarpelui cu clopoței, trăiește în cele două Americi, Asia Centrală, bazinul mediteraneean, în sudul U.R.S.S., în Jugoslavia, în special Istria etc.

Dr. I. Vintilă și dr. I. H. Fuhn au găsit și descris și în țara noastră acest arachnid, în Delta Dunării la Letea și C. A. Rosetti, ca și în insula Popina din lacul Razelm, biotopul preferat al insectei. Acești autori au semnalat și primul caz de neurotoxicoză provocată de Latrodectus în țara noastră. Acest păianjen este lung de 15 mm, negru-lucios cu un desen format din pete albe-roșietice pe abdomen. Numai femela este primejdioasă, mușcăturile fiind mai frecvente în perioadele de înmulțire.

Am dat aceste informații întrucît am avut și noi internat un caz cu neurotoxicoză prin mușcătură de Latrodectus. Bolnava, lucrătoare la o pepinieră piscicolă din Tulcea, a fost mușcată la brațul stîng de un păianjen mare și negru, pe care l-a strivit pe piele. La 5′ după mușcătură, a apărut un eritem local însoțit de dureri violente la acest nivel, dureri ce au cuprins repede membrele superioare, apoi tot corpul, însoțite de o stare de anxietate, de senzația morții iminente, de lipotimie, fenomene care s-au repetat în zilele următoare, alternînd cu spasme musculare, agitație, febră, stare confuzională. În perioada inițială a internării în spitalul Tulcea, faptul clinic precumpănitor care a izbit pe medici la examenul obiectiv a fost contractura foarte puternică a mușchilor peretelui abdominal, un abdomen de lemn, care simula abdomenul acut chirurgical, ceea ce a pus și problema unei intervenții chirurgicale. Bolnava mai prezenta și o oprire a tranzitului intestinal, grețuri, vărsături, oligurie, care a mers pînă la anurie, tahipnee, exagerarea reflexelor osteotendinoase și o creștere însemnată a tensiunii arteriale.

La 1—2 zile după înțepătură, bolnavei i-a apărut o erupție eritemato-edematoasă, mai pronunțată la față (facies caracteristic latrodectic) cu leziuni de același tip, diseminate pe membrele superioare și inferioare.

La internarea în clinica I-a Dermatovenerologică, ansamblul de fenomene descrise diminuase, persistînd în special durerile, erupția cutanată, starea de agitație și confuzia.

Ca tratament i s-au administrat, în timpul internării, calciu, antihistaminice, Largactyl, glucoză, vitamine, comprese etc. Starea bolnavei s-a ameliorat progresiv, durerile și subfebrilitatea au dispărut complet, erupția s-a rezorbit, diureza s-a normalizat. La ieșirea din spital, bolnava mai prezenta o stare de astenie și ușoare amețeli.

Tabloul clinic al cazului nostru a fost foarte asemănător cu manifestările descrise de alți autori. Astfel de cazuri pot fi letale într-o proporție variind între 4 și 6%, după diferiți autori. La nevoie, se poate recurge la ser antila-

Scanned with OKEN Scanner

trodectic, care trebuie să se găsească la toate unitățile sanitare din zonele care constituie biotopul preferat al insectei.

Profilactic, este bine să fie cunoscută insecta, pentru a se evita mușcăturile sale. Dacă accidentul nu a putut fi evitat, ca măsură imediată trebuie ars locul mușcăturii.

Printre păianjenii din regiunile tropicale, amintim Laxocelis, întîlnit în Indiile de Vest. Este un păianjen galben-brun de 15 mm lungime, care atacă omul în condițiile similare cu Latrodectus mactans. În jurul mușcăturii apare o zonă de necroză și gangrenă (loxocelism cutanat).

Specia Laxocelis laeta determină o formă cutaneo-viscerală cu febră, hematurie, adesea ajungînd la exitus. Se recomandă administrarea rapidă de chlorfeniramine i.m., ser specific antilaxocelis etc.

Afecțiuni provocate de scorpioni. Aceștia se întîlnesc mai ales în zonele cu climă caldă și prezintă un aspect de crabi cu un abdomen posterior lung, segmentat, terminat în sac și prevăzut cu o țeapă proeminentă. Stau ascunși sub pietre, în crăpăturile clădirilor și sînt nocturni. Se hrănesc cu diferite insecte, păianjeni și mici rozătoare. Apucă prada cu armătura bucală, înțeapă de mai multe ori cu un aparat întors în sus peste capul său. Omul este atacat în condiții în care animalul trebuie să se apere. Efectele severe ale înțepăturii sînt mai grave la copii și se datoresc unei neurotoxine. Înțepătura determină o durere vie, urmată de senzație de uscăciune, apoi de parestezie a gurii, feței, gîtului, salivație și necoordonarea mușchilor, cu creșterea rapidă a temperaturii, putînd apare apoi dispnee, convulsii, dureri abdominale, vomă, anemie. Local nu apare inflamație prea importantă dar înțepăturile virulente se însoțesc de fenomene generale. Inflamația locală mai întinsă este dată de speciile mai puțin virulente. Gravitatea înțepăturii variază după specia de scorpion. Unele dintre cele mai grave accidente de acest tip se întîlnesc în Mexic, cu 1608 cazuri letale în 36 de ani.

Ca tratament, trebuie arătat că serul antiscorpionic specific, în cantitate suficientă, poate salva viața bolnavului. Pentru a încetini rezorbția toxinei, se aplică garou deasupra înțepăturii și întreg membrul este cufundat în apă cu ghiață. Bolnavul se menține într-o încăpere răcoroasă și este sedat. Nu se administrează morfină care crește puterea veninului.

5.2. ACCIDENTE PROVOCATE DE ÎNȚEPĂTURI DE HIMENOPTERE ACULEATE

Înțepăturile de himenoptere aculeate pot provoca fie manifestări toxice, care nu sînt deobicei grave, sînt localizate și dispar după 12—48 de ore, și rareori accidente alergice anafilactice, uneori chiar letale, care sînt cele mai de temut la atopici.

Speciile de himenoptere în cauză. Himenopterele aculeate grupează în primul rînd: Apidele (Apis mellifera), Vespidele și Formidele (furnici). În acest grup de insecte se numără 200 000 de specii, dintre care numai un număr foarte redus este răspunzător de accidente grave și letale la om și animale, și cu precădere speciile sociale, ce trăiesc în colectivități. Dintre Apide citățm: albinele, agresoare fiind numai lucrătoarele, trîntorii fiind lipsiți de ac, iar dintre viespi, în zona temperată amintim vespula vulgaris, germanica și vespa

Scanned with OKEN Scanner

crabo. Veninurile acestor insecte reprezintă soluții foarte complexe, secretate de glande specializate. Aceste veninuri sînt constituite din 3 feluri de agenți farmacologici activi: amine biogene; peptide și proteine; enzime. La acestea se adaugă un balast netoxic, ale cărui principii alergizante sînt foarte puternice. Dozele de substanțe toxice, conținute într-un sac de venin, nu posedă prin ele însele un efect letal pentru om.

În ce privește agenții farmacologici ce constituie veninurile himenopterelor, ei diferă într-o măsură sau alta, de la o specie la alta, dar sînt reprezentați de cele 3 grupe de substanțe amintite.

Aminele biogene (histamina, 5-hidroxitriptamina, acetilcolina etc.) au un rol algogen, vasodilatator și generează reflexul axon, distrugîndu-se repede în organism.

Peptidele (apamina, melitina etc.) ca și proteinele cu greutate moleculară mică, au aceleași efecte algogenice, vasodilatatoare și de creștere a permeabilității vasculare, ca și de deprimare a sistemului nervos central. Melitina provoacă hemoliză, degranularea mastocitelor.

La unele insecte se mai întîlnesc kinine etc. Dintre enzime amintim hialuronidaza, proteazele, fosfolipazele etc. al căror rol este bine cunoscut.

Efecte și manifestări toxice datorite unor înțepături de insecte. Inocularea veninului himenopterelor aculeate se face subdermic și difuziunea acestuia este lentă și urmată de o reacție locală imediată la nivelul înțepăturii. Se produc eritem, edem și durere locală, leziuni ce dispar de obicei după 12 ore. Efectul toxic apare ca un fenomen localizat, rezorbția veninului asigură inactivarea sa la un subiect nesensibilizat. Înțepăturile multiple pot provoca, prin întinderea și intensitatea leziunilor, ca și prin apariția de leziuni legate de resorbția masivă de principii hemolizante (fosfolipaze), fenomene de hemoglobinemie, hemoglobinurie, atingeri renale etc. Toxinele ating electiv și sistemul nervos central, ceea ce explică vărsăturile, sincopa, coma și convulsiile și, în final, moartea prin comă ireversibilă. Manifestările toxice, *stricto sensu*, după înțepături de himenoptere aculeate, sînt însă extrem de rare, aproape toate decesele și complicațiile severe prin înțepături de himenoptere fiind reacții alergice, anafilactice. Într-adevăr, printre apicultorii nealergici se găsesc adulți cu sute de înțepături, fără consecințe deosebite. În asemenea situații, numai tegumentul este mărturia unei intense reacții de tip histaminic. Foarte rareori acești pacienți pot prezenta hemoglobinemie masivă și retenție de urină, excepțional exitus. Se citează astfel cazul unui nou-născut de 13 luni care a suferit 400 mușcături de viespi, care a intrat imediat în comă și a murit după 36 de ore.

În general, se consideră că doza toxică mortală pentru un om de 60 kg este de ordinul conținutului a 2 500 de saci de venin. Gravitatea particulară a înțepăturilor intrabucale sau faringeene este datorită dezvoltării directe și imediate a unui edem local care poate să obstrueze mecanic căile aeriene superioare și să antreneze moartea prin asfixie.

Manifestări alergice și anafilactice. Reacțiile alergice la înțepături de himenoptere joacă rolul hotărîtor, preponderent în cazurile grave și letale. Aceste reacții alergice grave sitemice au desigur o bază imunologică, conflictul Ag — anticorpi reaginici. Socotim util a insista asupra unor aspecte privind antigenii și anticorpii în cauză. Așa cum am mai arătat, în afara principiilor farmacologice veninul himenopterelor aculeate conține și un balast de polipeptide și de proteine, ce poate juca un rol de alergen, foarte activ,

Scanned with OKEN Scanner

în biosinteza anticorpilor specifici. S-au izolat antigeni specifici din corpul insectei, din sacul de venin și, în sfîrșit, din veninul purificat. Unii autori consideră că numai antigenii proveniți din sacul de venin ar fi strict specifici. Antigenii comuni care pot provoca sensibilizări încrucișate sînt localizați în corpul insectei. Alți autori au putut să izoleze antigenii comuni, din diferitele specii de himenoptere, pornind de la veninul purificat.

În ce privește anticorpii, trebuie relevat că mai multe tipuri de imunoglobuline cu funcție anticorpală sînt sintetizate ca răspuns la înțepăturile de albină și viespe. Unii indivizi inoculați posedă anticorpi circulanți IgE reaginice, răspunzători de alergia de tip I Coombs și Gell, atopică și anafilactică, cu posibilitatea transmiterii pasive prin reacția Prausnitz-Küstner. S-au mai descris și anticorpi precipitanți IgG, care intervin în nefroza după înțepături de himenoptere, ca și în unele rare manifestări ce îmbracă aspectul unei veritabile maladii de tip boala serului, după inoculare.

Indivizii manifestă o foarte mare variabilitate a răspunsului la înțepăturile acestor insecte, severitatea reacțiilor alergice fiind determinată de gradul lor de hipersensibilitate. Un crescător de albine, care se ocupă de mult de aceste insecte, care s-a sensibilizat și s-a desensibilizat apoi față de veninul acestora, nu va prezenta, după ce a fost înțepat, decît cîteva papule puțin dureroase, în timp ce un alt individ poate fi înțepat o singură dată și poate să moară într-un interval de cîteva minute, printr-o reacție anafilactică. Indivizii nou-veniți într-o regiune pot dezvolta o sensibilizare severă, cu reacții grave, într-un interval scurt de timp.

M. Leclerq și J. Lecomte arată că accidentele de tip alergic declanșate de himenoptere se eșalonează în funcție de gravitatea lor în felul următor:

1. Urticarie localizată la nivelul înțepăturii, cu apariție rapidă, după 10—15′ și dispariția după cca 1—2 ore.

2. Urticarie întinsă, gigantă, care depășește regiunea unde veninul a difuzat, care se complică cîteodată cu dispnee și obstrucție bronșică.

3. Urticarie gigantă cu racție cardiovasculară secundară, hipotensiune arterială și tahicardie, sincopă, vărsături, cîteodată sindrom obstructiv supraadăugat.

4. Colaps cardiovascular prin hipotensiune arterială, instalat de la început, manifestările cutanate fiind cel mai adesea suprimate. Acesta este șocul anafilactic.

În cazul în care predomină reacția de tip anafilactic, se produce o scădere a presiunii arteriale cu colaps, senzație de anxietate, fenomene astmatice, respirația devine dificilă, uneori de tip Cheyne-Stokes și se asociază cu cianoză și paralizii ale mușchilor oculari. Pot apărea fibrilații musculare cu spasme musculare, uneori chiar paralizii. Starea de anxietate extremă se poate asocia cu tahicardie sau bradicardie, retenție sau pierdere de urină etc.

Uneori pot apărea manifestări gastrice, intestinale, febră etc.

La mare parte din cazuri, vindecarea este rapidă, mai ales dacă se intervine imediat și intensiv. Locul unde s-a produs înțepătura se umflă, se poate gangrena și infecta uneori. Se recunosc, în această progresiune a fenomenelor amintite, simptomele unei autointoxicații histaminice din ce în ce mai severe, care, în final, poate ajunge la deces.

Accidente mortale. M. Leclerq și J. Lecomte au adunat într-o recentă lucrare 241 de reacții mortale după înțepături de himenoptere. Majoritatea sînt provenite din emisfera nordică. Din aceste cazuri, 188 au sucombat

Scanned with OKEN Scanner

în urma unei singure înțepături și 53 prin înțepături multiple. Vespidele au o anumită predominanță în cazurile letale. Adulții și subiecții în vîrstă sînt, mai mult decît copiii, victime ale acestor accidente letale. Înțepăturile intrabucale sînt datorite îndeosebi viespilor, ascunse în fructele mușcate sau îngurgitate cu diferite băuturi. Subiecții au murit în colaps cardiovascular dacă decesul este brutal sau în comă completă dacă supraviețuirea depășește 24 de ore. Colapsul este întotdeauna provocat de ruptura barajelor arteriolare și de o perturbare generalizată a permeabilității membranelor, care atrage o stază periferică cu edem. Vasele sînt rupte, ducînd la peteșii, hemoragii și infractizări hemoragice. Decesul este adesea datorit atingerilor cerebrale masive sau unor focare diseminate în cele două emisfere. Atingerile tardive sînt de același tip ca și cele acute. Anoxia legată de colapsul cardiovascular imediat este în final răspunzătoare de degenerescențele cerebrale decelate tardiv.

Șocul anafilactic poate lua aspectul colapsului cardiovascular, al unei forme respiratorii cu bronhospasm și stare de rău și, cîteodată, a unui edem generalizat. Accidental, moartea poate fi cîteodată datorită aspirației vărsăturilor în timpul fazei de inconștiență. S-au descris, de asemenea, cazuri cu infecții ale căilor respiratorii sau asociate cu septicemii cu stafilococ. Au mai fost semnalate unele cazuri particulare de complicații nemortale ca: hemiplegii, afazii, nevrite etc. Cît privește diagnosticul diferențial între manifestările toxice și accidentele anafilactice, acesta se poate baza, așa cum arată Leclerq și Lecomte, pe următoarele considerații:

a) absența oricărei sensibilizări; o înțepătură unică asupra pielii nu poate provoca moartea prin acțiune toxică;

b) un individ nesensibilizat nu prezintă decît reacție localizată în dreptul înțepăturii;

c) o înveninare masivă pură, este consecința dezvoltării sincrone a unor atingeri cutanate multiple (dureri, edem cu vasodilatație și exsudație). În acest caz colapsul este în mare parte rezultatul pierderii de lichide cu hemoconcentrație, atingerea renală fiind secundară hemolizei. Afectarea cerebrală depinde de rezorbția toxinelor encefalotrope;

d) manifestările de tip imunologic se declanșează foarte rapid și la distanță de locul inoculării. Manifestările sînt caracteristice atopiei, constînd din urticarie generalizată, bronhospasm, colaps vascular. Datele despre înțepături anterioare, prezența anticorpilor în plasmă etc. confirmă acest fapt.

Tratament. În cazul de *manifestări toxice locale* prin înțepături de albine și viespi, este suficient un tratament local, cu comprese umede Bioxiteracor, creme cu corticoizi fluorinați (Ultralan, Locacorten Vioform). Trebuie reținut că înțepăturile de albine, de furnici și de viespi trebuie tratate în mod diferențiat, deoarece veninul de albine conține acid formic iar cel de furnici și de viespi este alcalin.

Pe de altă parte, albina sau viespea care înțeapă își abandonează acul și sacul cu venin în locul înțepăturii în tegument. Acesta trebuie scos cu toată precauția, avîndu-se grijă să nu se comprime sacul cu venin, deoarece această acțiune poate determina eliminarea în plagă a unei cantități mai mari de venin și poate agrava fenomenele patologice locale sau generale.

Antidotul local cel mai potrivit, după îndepărtarea acului de albină este aplicarea locală a unei soluții slabe de amoniac sau de bicarbonat de sodiu fără să se frece locul de înțepătură cu aceste soluții. Veninul de viespe conține

Scanned with OKEN Scanner

hialuronidază și histamină care este neutră sau alcalină. Antidotul local pentru veninul de furnici și viespi este o soluție de oțet sau de suc de lămîie. Dat fiind faptul că viespile sînt insecte care se hrănesc cu mortăciuni, există riscul unei infecții secundare, considerent pentru care se recomandă utilizarea unui antibiotic pe cale orală. De asemenea, din practică se cunoaște că la copii și bătrîni se produce, de obicei suprainfectarea diverselor leziuni după înțepături de insecte în urma scărpinatului, pentru care se recomandă aplicarea preventivă a unui pansament.

Tratamentul general al reacțiilor anafilactice după înțepături de himenoptere aculeate. Trebuie să fie instituit cît mai rapid posibil și să țină seama de simptomele majore (colaps vascular, bronhospasm, edem glotic etc.). Terapia trebuie să fie energică și polivalentă, simultan asociată, o medicație unică fiind incapabilă, cel mai adesea, să limiteze procesele respective. Se va administra imediat adrenalină 0,5—1 ml dintr-o soluție 1‰ subcutanat, injecția repetîndu-se la 10′ pînă în momentul în care se obține un răspuns favorabil, adrenalina fiind principala medicație la apariția primelor semne ale reacției anafilactice.

Se va administra și Hemisuccinat de Hidrocortizon i.v. 200—500 mg în 24 de ore, Romergan sau Benadryl injectabil i.v.

În caz de edem laringean, se recomandă, *in extrimis*, intubație sau traheotomie. Asupra acestor probleme terapeutice se insistă la capitolul privitor la șocul anafilactic.

Testarea cutanată și hipersensibilizarea. În cazul pacienților ce fac accidente grave la înțepături de insecte, se pot face hiposensibilizări, folosindu-se un extract total de filtrat de viespi și albine sau din veninuri purificate, cu o prealabilă testare. Ele se efectuează cu diluții foarte ridicate, în concentrații care cresc treptat. Interpretarea lor trebuie să țină seama de anamneză.

În hiposensibilizare se folosesc extractele apoase, în cure îndelungate. Hiposensibilizarea nu este strict codificată. Ea dă însă rezultate favorabile.

Körting recomandă antigenul specific Bencard în hiposensibilizare lentă, bisăptămînală, în doze crecînde. Același autor mai semnalează că se poate practica și hiposensibilizarea rapidă din 2 în 2 ore, cu o pauză de 10 ore noaptea, cura durînd 10 zile. Trebuie arătat că hiposensibilizarea la extractul uneia din specii nu va proteja obligatoriu împotriva înțepăturilor altor specii. De aceea, se recomandă ca atunci cînd nu se cunoaște precis specia de insectă care a înțepat bolnavul, extractul folosit pentru desensibilizare să includă, pentru a obține rezultate bune, cel puțin extracte antigenice din albină și trei tipuri de viespi.

Profilaxia accidentelor. Se recomandă utilizarea unei îmbrăcăminți adecvate (cu pantaloni lungi și groși, mîneci lungi la cămăși) pentru a reduce suprafețele descoperite de tegument. Deși nu există metode perfecte pentru îndepărtarea insectelor, se pot folosi diferite preparate care conferă pentru 3—4 ore o oarecare protecție. Acest gen de preparate conțin dibutil, dietil, dimetilftolat, simple sau în combinație cu dietiltoluamidă, fie în loțiune, fie în cremă.

În ce privește pacienții cu sensibilitate cunoscută ca sigură la insecte, ei trebuie să fie prevăzuți cu o trusă de urgență, așa cum am arătat detaliat la capitolul privind reacțiile anafilactice.

Scanned with OKEN Scanner

5.3. MIAZELE

Dr. ANA MORFEI

Miazele sînt afecțiuni determinate de invazia țesuturilor sau organelor vertebratelor vii de către larvele insectelor din ordinul Diptera, familia Muscidae.

Speciile de Muscide (muște), care pot provoca miaze, sînt foarte variate și pot fi întîlnite atît în zonele tropicale cît și în regiunile temperate. Miazele pot fi împărțite în 3 categorii:

1. *Miaze accidentale.* Sînt acele îmbolnăviri în care ouăle sau larvele infectante au fost depuse întîmplător la nivelul diferitelor orificii naturale (nas, gură etc.) sau au fost înghițite cu hrana sau apa.

2. *Miazele semispecifice.* Sînt determinate de muștele ale căror larve se dezvoltă de obicei pe substanțe organice în descompunere, dar care pot invada și rănile deschise, producînd miazele traumatice. Cele mai importante genuri de muște incriminate sînt: Chrysomyia, Calliphora, Callitroga, Musca Sarcophaga, Lucilia, Phormia și Wohlfahrtia. Larvele unora dintre aceste genuri pot fi atît facultativ cît și obligatoriu parazite și pot produce, de asemenea, și miaze cutanate.

3. *Miaze specifice.* Sînt provocate de muște ale căror larve se dezvoltă obligatoriu pe carne vie, de obicei la animale, dar posibil și la om.

După localizare, miazele pot fi: cutanate, cavitare (miazele nazale, faringiene, ale conductului auditiv, intestinale), oculare sau generalizate.

Miazele cutanate. Aceste afecțiuni sînt determinate mai frecvent de muștele din următoarele genuri:

a) *Hypoderma bovis*, este o muscă neagră, acoperită de peri fini și numeroși. Ouăle depuse pe pielea din regiunea abdominală dau naștere la larve care pătrund sub tegument unde migrează. Ajungînd la maturitate, larvele perforează pielea, cad pe sol și își continuă evoluția.

b) *Gastrophilus intestinalis* — Denumit și tăunele calului sau musca de cal, poate parazita și pielea sau mucoasele omului. Larvele provoacă în piele traiecte serpiginoase însoțite de prurit intens (creeping disease).

c) *Oestrus ovis.* Este o muscă mică, vivipară. Femelele depun larvele în nările sau pe mucoasa conjunctivă a animalelor (oi, capre). La om, larvele se pot întîlni accidental în nas, gură, ochi, determinînd o congestie dureroasă a mucoaselor.

d) *Chrysomya albiceps.* Cunoscută ca „musca verde" își depune ouăle pe tegumente, iar după 24 de ore larvele pătrund în țesuturi provocînd o necroză lichefiantă. Se localizează pe pielea capului, în sinusurile nazale și frontale, în ochi și gură.

e) *Wohlfahrtia magnifica.* Își depune larvele în plăgile și cavitățile naturale ale omului și animalelor. Larvele se localizează sub epiderm, unde produc un mic abces, cu tendință de deschidere spre exterior. Bolnavii manifestă, pe lîngă leziunile locale, și febră, iar uneori hemoragii.

f) *Genurile Dermatobia, Callitroga, Cordylobia* și *Chrysomyia* includ multe specii tropicale care infectează animalele și produc de asemenea, boli severe și extinse și la om.

Manifestări clinice. Miazele cutanate se prezintă, în special, sub 2 forme clinice mai importante, în ambele putînd exista semne clinice generale și

Scanned with OKEN Scanner

eozinofilie. Ambele apar mai des pe părţile descoperite ale pielii: pe faţă, mîini, picioare, cap. În forma furunculoasă apar iniţial papule care se măresc, devin pustule, apoi se sparg şi pun în libertate larvele. În cazurile în care larvele sapă mai adînc, se formează noduli subcutanaţi care persistă mai multe luni înainte de a se constitui abcese care, ulterior, se sparg. În mod particular, în infecţiile cu Dermatobia, leziunile care sînt frecvent multiple pot fi foarte dureroase şi pot conduce la desfigurare sau moarte. În alte cazuri, nodulii subcutanaţi cu diametrul de 2—8 mm dispar fără urmă dintr-un loc ca să reapară cîţiva centimetri mai departe. În ultimă instanţă, se pot sparge şi goli de conţinut.

A doua variantă clinică, mai frecventă, este aceea de „creeping eruption", care apare sub forma de traiecte liniare sau sinuoase de culoare roşie, cu o veziculă terminală şi care marchează pasajul larvei sub tegument. Larva se găseşte înaintea veziculei, în pielea aparent normală.

În miazele determinate de Cordylobia anthropophaga, una din extremităţile larvei poate fi observată în vîrful tumefacţiei furunculoide.

Diagnosticul clinic este dificil de stabilit, în special în ţările europene, fiind o entitate patologică mai rar întîlnită.

Diagnosticul de certitudine se pune în urma extragerii larvelor din leziuni.

Tratament. Se practică extracţia larvei cu pense adecvate sau tratamentul chirurgical al miazelor profunde. Ulterior se instituie medicaţia antiseptică şi antibioterapia (vezi şi „Larva migrans cutanată").

Scanned with OKEN Scanner

6.
MUŞCĂTURI DE ŞERPI

Prof. Dr. AL. COLŢOIU

Speciile de şerpi veninoşi sînt numeroase în ţările tropicale şi ecuatoriale. În Europa, mai ales în sud-est (Iugoslavia, Grecia, Turcia) şi în unele regiuni din ţara noastră (Banat, Oltenia) trăieşte un şarpe veninos, vipera ammodytes. În mediul rural, în cursul verii, viperele constituie un adevărat pericol. Prezenţa lor activă este între martie şi octombrie, căci în timpul iernii hibernează. Viperele au un cap triunghiular, nas lung, un desen caracteristic pe spate, coada scurtă. Dinţii lor sînt mobili şi se văd uşor în erecţie. Unii şerpi veninoşi secretă veninuri neurotoxice, alţii miotoxice. Viperele au un venin predominant vasculotoxic.

Şerpii veninoşi prezintă dinţi conectaţi cu glandele cu venin, în care se stochează saliva toxică. Cînd şarpele muşcă, muşchii din această regiune comprimă glandele, eliminînd veninul prin dinţi. În regiunile cunoscute ca infestate cu acest fel de şerpi, viperele sînt greu de observat, pentru că trăiesc în iarbă, sub tufişuri, în gropi, în pivniţe, printre stînci. În aceste zone se impune o atenţie deosebită în ce priveşte îmbrăcămintea şi încălţămintea potrivită (pantaloni lungi, bocanci) ca şi evitarea locurilor propice pentru şerpi.

Şerpii nu atacă niciodată fără a fi provocaţi. Nu trebuie să se încerce să se omoare şi să se prindă şerpi şi nici să se manipuleze şerpi morţi, avînd în vedere că viperele pot mușca şi la 1/2 oră după ce au fost omorîte. Din cauza bravadei şi a ignoranţei, copiii sînt cei mai expuşi. Bătrînii şi persoanele care au fost muşcate la faţă, piept şi în zone puternic vascularizate, sînt în situaţie mai periculoasă.

Lucrări experimentale relativ recente (Reid, 1970) au dovedit că şerpii veninoşi au două tipuri de muşcături: a) muşcătura şarpelui în căutarea prăzii, cînd se introduce o cantitate mare de venin şi victima moare, şi b) muşcătura defensivă, cînd se injectează o cantitate mică de venin, scopul şarpelui fiind să scape.

Studierea atentă a muşcăturilor de şarpe din diferite zone a arătat că la om este vorba, în general, de al doilea tip de muşcătură. Reid arată că mai mult de 1/2 din muşcăturile de vipere suferite de oameni au fost însoţite de semne minime. În acest sens trebuie înţeles că muşcătura de viperă nu înseamnă şi implicit otrăvirea cu venin viperos.

Scanned with OKEN Scanner

Numai 1/4 din victime prezintă semne serioase generalizate de otrăvire, care ar putea avea un sfîrșit letal, dar sub un tratament adecvat aceasta se întîmplă foarte rar.

Simptomatologie. Trebuie spus că primul simptom după mușcătura de șarpe, indiferent dacă acesta a fost sau nu veninos, este o frică groaznică de o moarte rapidă și neplăcută, bolnavul, aproape semiconștient, prezentînd tegumente palide, reci, puls rar, dispnee. În cazul în care șarpele nu este veninos, simptomele se rezolvă repede după injectarea unui placebo.

În cazul unei mușcături veninoase de viperă, la cîteva minute apare o inflamație locală însoțită de durere.

În cele mai multe cazuri, simptomatologia se reduce la aceste fenomene la care se adaugă eventual greață, totul rezolvîndu-se în 1—2 zile. În cazuri moderate, survin vomă, ameteli, transpirație, dureri abdominale, diaree și după 1/2 oră poate apărea colapsul și, mai rar, tendința la sîngerare, dar de cele mai multe ori simptomele se rezolvă spontan în cîteva ore. Edemul și inflamația se întind și pot cuprinde în întregime membrul și zone din trunchi, dar fără alte simptome generale.

Edemul violaceu sau palid, uneori cu cîteva bule, se rezolvă fără necroză în cîteva săptămîni, cu excepția mușcăturii de viperă atrox care dă leziuni necrotice grave.

În otrăvirile grave, simptomul obișnuit este șocul persistent, cu sindrom hemoragic, sputa sanghinolentă și gingii sîngerînde. Sîngele, defibrinat, nu mai coagulează. La alte tipuri de vipere nu s-au remarcat astfel de tulburări de coagulare. În formele grave și în stadiile tîrzii pot apărea paralizii și contracții musculare. Moartea survine rar. În cazul viperei Ammodytes, ea pare să se datoreze șocului și hemoragiei, dar, nu se produce, de obicei, înainte de 24—48 de ore de la mușcătură, timp suficient pentru a aplica tratamentul necesar pentru a preveni sfîrșitul letal.

Măsuri de prim ajutor și tratamentul mușcăturii de viperă. Măsurile de prim ajutor vor fi luate de victimă sau de cei din jurul său, pînă la primirea ajutorului medical. Este de preferat ca bolnavul să fie transportat de urgență la spital. Dintr-un început este foarte important să se liniștească bolnavul. Unii recomandă ca utile în această etapă aspirina și o cantitate moderată de alcool. Locul mușcăturii se șterge și se acoperă cu nu pansament sau o batistă.

H. Alistairs arată că nu este recomandabil să se incizeze sau să se sugă mușcătura, pentru că aceste manevre pot infecta locul și pot agrava hemoragia. Körting recomandă, dimpotrivă, sîngerarea și excizia regiunii, eventual înghețare locală, deși, arată autorul, prin aceste mijloace nu se poate asigura o protecție antitoxică sigură. Aplicarea unui garou, în mușcăturile localizate la extremități deasupra locului mușcăturii poate să întîrzie, fără să prevină complet, trecerea veninului în circulația generală. Dacă la 10′ de la mușcătură nu apare nici o reacție locală, înseamnă că nu a fost introdus venin și deci garoul nu mai este necesar. Dacă se știe că ajutorul medical nu poate să întîrzie mai mult de 1/2 oră, aplicarea garoului nu este necesară, arată H. Alistairs nici în cazul apariției unei reacții locale. Membrul cu garou se deplasează cît mai puțin posibil, deorece prin mișcări se poate facilita răspîndirea veninului. Șarpele se ridică numai dacă a fost omorît altfel se va aduce la cunoștința atorităților locale spre a lua măsuri de prinderea lui.

Scanned with OKEN Scanner

Tratamentul propriu-zis. Idealul terapiei acestor accidente grave constă în administrarea rapidă a serului antitoxinic specific, antiviperos. Acest ser imunospecific este foarte activ și, administrat rapid, previne reacțiile generale grave și poate ameliora toate simptomele intoxicării Serul poate da însă la rîndul lui reacții anafilactice la persoanele sensibilizate, mergînd uneori pînă la sfîrșit letal. Nu trebuie manipulat decît de medic, cu toate precauțiile necesare.

Serul antitoxic polivalent al casei Behring, preparat pe cal, are acțiune față de majoritatea veninurilor de șerpi din Europa. Desigur sînt preparate și seruri față de veninurile de diferite specii de șerpi din alte continente. Înainte de administrarea serului specific, se va face o testare prealabilă cu diluația 1/10. Bolnavul va fi urmărit 30' apoi se injectează serul. În cazurile grav se administrează direct serul i.v. în doze de 40 ml sau mai mult. Se injectează de asemenea, în jurul mușcăturii, în mai multe locuri, i.m. cîte 10 ml ser. Dozele vor fi cu atît mai mari cu cît a trecut mai mult timp de la mușcătură. Se iau măsuri pentru combaterea colapsului și refacerea volumului sanguin, folosindu-se medicațiile adecvate despre care s-a vorbit pe larg la șocul anafilactic, ca și pentru profilaxia infecțiilor secundare.

BIBLIOGRAFIE

ANTONESCU ST., POPESCU A., OLARU V. — Observații asupra a două cazuri de leishmanioză cutanată. Comunicare USSM, București, 1981.

ARAYO FONTAINE — IgE în scabie (studiu pe 100 de cazuri). *Ann. Derm. Syph.*, Paris, 1977, 104, nr. 4, 203—205.

BOURREL P., CERUTTI J., DAMAS R. — La dracunculose. *Méd. trop.*, 1971, 1, 55.

CANIZARES O. — Clinical tropical dermatology, 1975. Blackwell Scientific Publications — Oxford-London, Edinburg-Melbourne.

CHANDENIER J., MOLLEREAU M., DATRY A., FASSIN D., KOUCHNER G., FOURNEL J. J., DANIS M. — Intérêt de la cytaphérèse dans le traitement de la filariose à Loa-Loa. *Press Méd.*, 1985, 14, 745.

COLȚOIU AL. — Sindroame de urgență în dermatologie. Ed. medicală, București, 1976.

COLȚOIU AL., MATEESCU DESPINA, POPESCU SANDA — Dermato-venerologia. Ed. Did. și Ped., București, 1983.

COLȚOIU AL., MORFEI ANA, LUPU ECATERINA — Cîteva considerații clinice și terapeutice asupra scabiei la copii. Comunic. Consf. „Dermatozele copilului", Slatina, mai 1981.

COLȚOIU AL., MORFEI ANA, LUPU ECATERINA — Considerații etiologice referitoare la epidemia actuală de scabie la copii. Comunic. la Consf. la „Dermatozele copilului", Slatina, mai 1981.

COLȚOIU AL., POPESCU SANDA, FORSEA D., DANILĂ P. — Cîteva observații asupra infestării cu scabie în 3 familii. *Derm. Vener.*, 1973, 6, 535—542.

CONU A., MORFEI ANA — Considerații asupra unui caz de leishmanioză cutanată. *Derm. Vener.*, 1984, 3, 213.

COUPERUS M. — The use of N-Ethyl-O-Crotono-toluidine in the treatment of scabies and various pruritic dermatoses. *J. Investig. Dermat.*, 1949, 13, 35—42.

DĂNCESCU P. — Laboratorul clinic — Parazitologie. Ed. Med., București, 1981.

DANIEL V. — Tratamentul scabiei. *Rev. Prat. Paris*, 1974, 24, 51, 4515—4519,

DEGOS R. — Dermatologie. Ed. Flammarion, Paris, 1979.

DIACONU D. J. — Leishmanioza cutanată. *Derm. Vener.*, 1981, 1, 43.

DIACONU D. J., TRIFU P. — Considerații asupra diagnosticului diferențial în scabie. Comunic. la Consf. anuală de Dermatologie, Bacău, 1981.

DIMITRESCU AL., VULCAN VASILICA — Unele considerații în legătură cu actuala epidemie de scabie. *Derm. Vener.*, 1980, 2, 107, 116.

DISSANAYAKE S., ISMAIL M. M. — Antibody determination in the diagnosis of Wuchereria bancrofti infection in man. *Bull WHO*, 1981, 59, 753.

Scanned with OKEN Scanner

MOTT K. E., DIXON H., OSEI-TUTU E., ENGLAND E. C., EKUE K., TEKLE A. — Indirect screening for Schistosoma haematobium infection: a comparative study in Ghana and Zambia. *Bull. WHO*, 1985, 63, 135.
MULLER G. şi colab. — Scraping for human scabies a better method for positive preparation. *Arch. Dermat.*, 1973, 107, 70.
MULLER R. — Guinea Worm, disease epidemiology, control and treatment. *Bull. WHO*, 1979, 57, 683.
MUREŞAN D. şi colab. — Observaţii asupra epidemiei de scabie. Comunic. la USSM, Bucureşti, 1975.
NASEMANN T., SAUERBREY W., BURGDORF W. H. — Fundamentals of Dermatology. Springer-Verlag, NY-Heidelberg-Berlin, 1983.
NAYYAR K. C., STOLZ E. — Scabies and pediculosis pubis. Recent advances in Sexualy transmitted diseases. Ed. Harris J. R., 1981, p. 239.
NICULESCU AL. — Patologia şi clinica bolilor parazitare. Ed. Did. şi Ped., Bucureşti, 1985.
NITZULESCU V. — Terapia bolilor parazitare. Ed. Med., Bucureşti, 1983.
NITZULESCU V., BALOTĂ V., MORFEI ANA — O nouă alternativă în tratamentul cestodozelor şi în special al hymenolepidozei cu Hymenolepis nana. *Pediatria*, 1985, 34, 77.
NITZULESCU V., GHERMAN I., FELDIOREANU T. — Parazitologie clinică. Ed. Medicală, Bucureşti, 1964.
NITZULESCU V., MORFEI ANA, POPESCU E. — Din nou despre utilizarea azotatului de sodiu în analizele coproparazitologice. *Viaţa Medicală*, Bucureşti, 1985, 32, 87.
NITZULESCU V., POPESCU-IAŞI I. — Boli parazitare exotice, Ed. medicală, Bucureşti, 1979.
NITZULESCU V., VULCAN, P. POPESCU. I., SIMIONESCU OLGA, FILIP E. — Asupra a 4 cazuri de dermatită liniară. *Microbiologia*, 1957, 2, 61.
ORKION M. — To day's scabies. *Arch. of dermat.*, 1975, 11, 1431.
ORKION M., MAIBACH M. —Current concept in parasitology. *The New England J. of Med.*, 1978, 496.
PATERSON W. P. şi colab. — Norvegian scabies durind immunosupresive therapy. *Brit. Med. J.*, 1973, 4, 211.
PĂUNESCU-POPP DOINA şi colab. — Aspecte epidemiologice şi clinice în scabie într-o colectivitate de copii. Comunic. la Consf. „Dermatozele copilului", Slatina, mai 1981.
PROST A., PRESCOT N. — Cost-effectiveness of blindness prevention by Onchocercosis Control Programme in Upper Volta. *Bull. WHO*, 1984, 62, 795.
RAIMER S., WOLF Y. E. — Subcutaneous cysticercosis. *Arch. dermatol.*, 1978, 114, 107.
ROOK A., WILKINSON D. S., EBLING F. J. — Textbook of dermatology. Blackwell Scientific Publications, 1979.
ROTH J. W. — Scabies: Treatment considerations in infancy and pregnancy. *Dermatology*, 1978, vol. 1, nr. 2, p. 17.
SAMBORSCHI V., DIACONU J. D., DOROBANŢU V. — Un caz de leishmanioză cutanată. Comunicare USSM, Bucureşti, 1977.
SCHANTZ P. M., GLICKMAN L. T. — Current concepts: Toxocaral Visceral Larva Migrans. *N. Engl. J. Med.*, 1978, 298, 436.
SOLOMON L. M. — Lindane toxicity: A review. *Arch. Dermat.* 1977, 113, 333—357.
SOLOMON L. M. şi colab. — Gammabenzene hexacloride in guinea pig brain after topical aplication. *J. Investig. Dermatol.*, 1977, 68, 310.
SOULSBY E. J. L. — Pathophysiology of parasitic infection. *Acad. Press N. Y.*, 1976.
SPENCER H. — Tropical pathology. Springer Verlag N.Y.-Heidelberg-Berlin, 1983.
STANCIU N., COSTEA G., FEIER V. — Forme clinice particulare ale scabiei la copii. Comunic. la Consf. „Dermatozele copilului", Slatina, mai, 1981.
TAYLOR H. R. — Progres récents dans le traitement de l'onchocercose. *Bull. OMS*, 1984, 62, 687.
TEMIME P. şi colab. — Notes sur al récrudescence actuelle de la gale. *Soc. fr. Derm.*, 1968, 75, 489.
TOTESCU E., SUSNEA SANDA — Consideraţii clinice şi de laborator asupra a două cazuri de leishmanioză cutanată. *Bacteriologia*, 1978, 4, 253.
VALERIU ANCA — Ghid de boli tropicale. Ed. şt. şi enciclop., Buc., 1980.

Scanned with OKEN Scanner

7.
IMUNOPATOLOGIA CUTANATĂ

Dr. DESPINA MATEESCU

7.1. NOȚIUNI GENERALE DE IMUNOLOGIE

Organismele vii organizate superior, ca sisteme biologice deschise, într-un schimb permanent, material și energetic, cu mediul înconjurător, pot să intre în contact cu diferite substanțe străine, sau să fie invadate de virusuri, bacterii, fungi și metazoare de care trebue să se apere. Ele sînt dotate cu structuri și sisteme funcționale capabile să recunoască orice material străin („non-self"), cu organizare diferită de cea proprie („self"), fie că este de proveniență externă sau format prin modificarea unor componenți proprii, pe care nu îi mai recunoaște ca atare.

Apărarea imună este esențială pentru supraviețuire; ea reprezintă una dintre cele mai importante funcții adaptative, în lipsa căreia existența organismelor superioare ar fi imposibilă.

O dată cu apariția organismelor vii cu structură complexă, a devenit necesară menținerea integrității lor, în condițiile unui mediu variabil. În acest scop s-au dezvoltat mecanisme adecvate, care s-au perfecționat în timp, pe măsura adaptării evolutive a formelor de organizare a vieții. Prima modalitate de apărare, prezentă la animalele unicelulare, este fagocitoza, regăsită și la organismele pluricelulare, ca funcție a unor celule specializate, fagocitele. Pe măsura diferențierii celulare și a dezvoltării organismelor complexe, se conturează și apariția unui sistem de apărare imunologică specific, mai sensibil și mai adaptabil, capabil să asigure protecție față de infecții și parazitări, sistem care atinge la animalele superioare și la om un grad înalt de specializare. Organismul uman asigură pe această cale homeostazia imunologică, protecția față de factorii străini și integritatea structurilor sale.

7.1.1. ANTIGENELE

Sistemul imunitar dezvoltă față de entitățile străine, pe care le recunoaște ca atare, reacții imunologice mediate prin anticorpi sau prin celule sensibilizate. Structurile capabile să declanșeze astfel de răspunsuri specifice sînt numite antigene. Această caracteristică a antigenului este numită

Scanned with OKEN Scanner

imunogenicitate. Antigenul este capabil de asemenea să reacționeze specific cu anticorpii formați sau cu receptorii celulari specifici. Imunogenicitatea și capacitatea de reacție specifică nu coincid totdeauna; astfel, de exemplu, polizaharidele capsulare ale unor bacterii, cu greutate moleculară redusă, nu sînt imunogene, dar pot reacționa cu anticorpii produși împotriva corpului microbian.

Toate clasele majore de substanțe macromoleculare — proteine, polizaharide, polinucleotide și lipide complexe — pot determina, în condiții favorabile, răspunsuri imunologice, care depind de forma fizică în care sînt administrate, de modul și frecvența administrării și, mai ales, de structura lor moleculară, pe care sistemul imunitar are capacitatea de a o diferenția cu mare finețe, recunoscînd, de exemplu, ca străin un polipeptid cu un singur aminoacid diferit și chiar deosebiri de configurație spațială ale aceleiași substanțe. Materialele străine, pentru a fi folosite fără să tulbure funcționalitatea organismului, trebue în prealabil prelucrate, scindate în elemente de construcție simple, comune, lipsite de proprietăți antigenice.

Imunogenicitatea antigenelor este condiționată de o serie de proprietăți. Există o masă moleculară minimă, de aproximativ 1 400 daltoni, sub care o moleculă nu poate fi imunogenă. Moleculele mai mici, numite haptene, nu pot declanșa un răspuns imun decît după ce s-au „legat de o moleculă mai mare — moleculă purtătoare —, de obicei o proteină din organism, devenind astfel antigene complete. Haptenele, care dețin determinantul antigenic (epitop), pot însă să reacționeze cu anticorpii specifici.

Moleculele complexe, eterogene, cu structură tridimensională rigidă și masă moleculară mare, sînt imunogene puternice. Astfel, spre exemplu, ovalbumina (cu o greutate moleculară de 40 000 daltoni) are o acțiune imunogenică mai puternică decît insulina (cu 6 000 daltoni). Moleculele mari pot prezenta la suprafață mai mulți determinanți antigenici diferiți, dintre care unii pot fi dominanți, așa numitele „regiuni antigenic active", în timp ce alții sînt imunologic tăcuți. Determinanții antigenici sînt de dimensiuni mici, fiind formați, în cazul antigenelor proteice, din 6—7 aminoacizi, și conțin grupări polare, cum sînt unele nuclee aromatice. Imunogenicitatea proteinelor este influențată de asemenea de configurația lor spațială, precum și de încărcătura electrică. Polinucleotidele sînt slab imunogene. Polizaharizii, caracterizați prin structuri regulate, repetitive, pentru a determina reacții imunologice, trebuie să aibă dimensiuni mai mari decît proteinele, de obicei o masă moleculară de peste 50 000 daltoni. Substanțele chimice simple, cum sînt numeroase medicamente, se comportă ca antigene incomplete — haptene.

Pentru a putea fi recunoscut și a iniția un răspuns imun, antigenul trebuie să persiste un timp mai îndelungat în organism, ceea ce presupune o anumită stabilitate și rezistență la transformări chimice și enzimatice. Asocierea antigenului cu un adjuvant îl poate menține o perioadă mai lungă, și îl potențează.

În funcție de proveniența lor, antigenele pot fi împărțite în antigene naturale, produse de celule vii, antigene artificiale, cum sînt conjugatele haptenice cu macromolecule, și antigene sintetice, copolimeri constituiți din lanțuri polipeptidice.

Imunogenicitatea nu este o proprietate exclusivă a antigenelor, exprimarea ei depinzînd în mare măsură de gazda receptoare. Există diferențe

Scanned with OKEN Scanner

interspecifice, condiționate genetic, ale reactivității imunologice față de cele mai puternice antigene; unii dextrani, de exemplu, produc anticorpi la iepuri, dar nu la om, iar în cadrul aceleiași specii există indivizi care reacționează puternic și alții care nu răspund de loc la anumite antigene, răspunsul imun avînd caracteristici individuale.

7.1.2. SISTEMUL CELULELOR CARE ASIGURĂ FUNCȚIILE IMUNITARE

Răspunsurile imune sînt asigurate de sistemul celular al celulelor limfoide, care, prin acțiunea lor directă sau prin materialele biologice pe care le pun în libertate, protejează organismul față de diferite agresiuni.

Cele mai importante elemente ale acestui sistem imunitar sînt limfocitele, populație celulară heterogenă, formată din celule de diferite dimensiuni. Limfocitele mici, tipul predominant în circulație, caracterizate printr-un raport nucleo/citoplasmatic mare, o citoplasmă bogată în ribozomi liberi și numeroase mitocondrii, sînt considerate esențiale pentru răspunsurile imune.

Sistemul celulelor limfoide este alcătuit din două tipuri de celule distincte funcțional: limfocitele B, precursorii clonali ai plasmocitelor producătoare de anticorpi, cu rol în reacțiile imune umorale, și limfocitele T, care mediază reacțiile imune celulare. Citogeneza celulelor imunocompetente are loc în organele limfoide centrale. Rezervorul de celule sușe (cu citoplasmă pironinofilă și nucleu cerebriform) al limfocitelor este localizat la adult în măduva osoasă, de unde sînt transportate prin circulația sanguină spre organele limfoide centrale, unde celulele limfoide proliferează, sînt programate sub acțiunea unor factori inductori și apoi trimise la nivelul organelor limfoide periferice. Precursoarele celulelor producătoare de anticorpi au fost identificate inițial la păsări, la nivelul bursei lui Fabricius, organ epitelial situat în cloacă. Rolul acesteia în diferențierea limfocitelor B a fost demonstrat experimental la embrion: inhibarea dezvoltării sale are ca rezultat lipsa permanentă de limfocite B, plasmocite și imunoglobuline, cu păstrarea reactivității imune celulare. Analogul bursei lui Fabricius la mamifere nu a fost încă stabilit cu precizie. Se presupune că nu este vorba de un organ unic, rolul principal în inducerea precursorilor limfocitelor B la adult avîndu-l țesutul hematopoietic din măduva osoasă, fără să se poată exclude și alte localizări, cum ar fi de exemplu țesutul limfatic diseminat la nivelul tractului gastro-intestinal.

Timusul este unul din cele mai importante organe limfoide, cu rol în formarea limfocitelor T. Animalele nou-născute timectomizate sînt incapabile să dezvolte răspunsuri imune de tip celular. Efecte asemănătoare s-au observat în displazia timică congenitală.

La nivelul timusului se constituie un mediu capabil să inducă diferențierea celulelor sușe precursoare (15—20% din timocite) pe linia limfocitelor T imunocompetente. Stimulul inductor provine din celulele epiteliale ale timusului care, comportîndu-se ca o glandă endocrină, produc mai mulți factori solubili (timozină, timopoietină) ce pot acționa și la distanță. Sub influența timusului limfocitele T se maturizează, dobîndesc imunocompetență, receptori pentru antigeni străini și antigeni din complexul major de histocompatibilitate, capacitatea de a răspunde la stimularea combinată a acestora și de a se diferenția funcțional în celule T_H (helper, sau ajutătoare),

Scanned with OKEN Scanner

T_S (suppressor, sau supresoare), celule citotoxice, ucigașe naturale („natural killer cells"), L_D, care inițiază hipersensibilitatea întîrziată („delayed"). În timus se de zvoltă de asemenea markerii corespunzători de membrană (celule T_H, marker de suprafață specific la om T_4, corespunzător cu $L_{yt} - 1^+$ al șoarecelui, unele din celulele T_H fiind și Ia-pozitive; celulelele T_S, cu markeri de suprafață T_8 corespunzînd markerului $L_{yt} - 2,3^+$ de la șoarece; celulele T_D, care la șoarece au markerul $L_{yt} - 1^+$). Receptorii celulelor T, înrudiți prin origine și structură cu imunoglobulinele, nu sînt încă pe deplin cunoscuți. Activitatea lor este diferită de cea a anticorpilor în sensul că recunosc antigenele numai dacă acestea sînt prezentate de celulele proprii, purtătoare de markeri „self", ceea ce le conferă un rol deosebit în reacțiile antivirale și în creșterea eficienței altor răspunsuri imune.

Limfocitele B și T, diferențiate la nivelul organelor limfoide centrale, prezentînd markeri și receptori de membrană specifici, vor ajunge pe calea circulației la organele limfoide periferice: splină, ganglioni, țesutul limfoid din alte organe unde ocupă teritorii diferite. Limfocitele B se găsesc în număr mai mare la nivelul măduvei, în jurul centrilor germinativi din ganglionii limfatici, în pulpa roșie și în ariile perifoliculare din splină, în țesutul nodular limfoid din intestin, și constituie 15—30% din limfocitele circulante. Limfocitele T sînt aglomerate în ariile paracorticale din ganglionii limfatici, în ariile periarteriale din pulpa albă a splinei, și reprezintă 55—75% din limfocitele circulante.

Celulele limfoide pot fi identificate prin receptorii lor de membrană, care leagă în mod specific determinanți variați. Astfel limfocitele T pot fi recunoscute prin capacitatea de a fixa eritrocite de oaie cu formarea de rozete, iar celulele B prin evidențierea imunoglobulinelor de pe suprafața lor, a receptorilor pentru mitogeni și pentru complement. În prezent tehnicile cu seruri monospecifice, mult mai precise, permit identificarea tipurilor de limfocite și a subseturilor lor, cît și a macrofagelor. În circulație se găsește de asemenea un număr de aproximativ 5% din totalul limfocitelor, denumite K, care nu prezintă caractere determinate și sînt capabile să distrugă, în absența complementului, celule-țintă învelite cu anticorpi. Celulele NK (natural killer cells), capabile să lezeze în absența complementului celule normale și tumorale la persoane neimunizate, sînt considerate asemănătoare cu celulele K, constituind eventual un subset de limfocite T cu receptori diferiți.

Limfocitele fac legătura prin sînge și limfă între diferitele organe limfoide periferice.

Pe lîngă limfocite în reacțiile imune intervin și alte celule accesorii, cum sînt monocitele, macrofagele și celulele Langerhans din tegument, care recepționează substanțele străine, le prelucrează și prezintă limfocitelor informația antigenică. Alte celule, cum sînt bazofilele și mastocitele, au un rol important în unele reacții umorale, prin eliberarea de mediatori biologic activi, iar fagocitele mononucleate și polimorfonuclearele îndepărtează din organism antigenele străine atacate de sistemul imun, cum ar fi de exemplu complexele imune.

Macrofagele fixe și monocitele libere sînt celule esențiale în desfășurarea proceselor imune. Pe lîngă faptul că pot fixa și degrada materiale străine sau pe cele proprii care au fost alterate, au și rolul de a prezenta antigenul, de a controla concentrația și persistența sa și de a activa limfocitele T și B.

Scanned with OKEN Scanner

Imunogenicitatea multor antigene este crescută prin intervenţia macrofagelor.

Acestea facilitează şi au o participare directă în procesele citotoxice, cu rol protector în organism. Macrofagele au de asemenea un rol important în cooperarea celulelor şi sînt factori efectori şi de reglare ce acţionează prin mediatorii solubili pe care îi eliberează.

Majoritatea infecţiilor, a reacţiilor imunologice şi inflamatorii stimulează celulele mononucleare şi macrofagele pentru sinteza şi eliberarea interleukinei-1. Aceasta, pe lîngă acţiunea sa de activare a limfocitelor T şi B, cu producerea de interleukină IL_2 sau cu producerea de anticorpi, afectează neutrofilele şi alte ţesuturi la distanţă (ficat, măduvă, muşchi, fibroblaşti, encefal, etc.). Interleukina 1 poate determina apariţia febrei prin creşterea rapidă a sintezei prostaglandinelor, îndeosebi PGE_1, în hipotalamusul anterior; produce de asemenea neutrofilie şi alte efecte cu rol în apărarea organismului. Ridicarea temperaturii peste 38°C creşte puternic acţiunea interleukinei 1 în reacţiile proliferative ale celulelor T, generarea de celule T citolitice, activarea celulelor B şi a sintezei imunoglobulinelor. Activarea celulelor ucigaşe naturale (NK) este însă scăzută, ca şi replicarea a diferite bacterii, a virusurilor şi a unor celule tumorale. Local, interleukina 1, care este chemotactică pentru neutrofile, monocite şi limfocite T, contribuie probabil la constituirea infiltratelor celulare. Interleukina 1 mai este produsă de keratinocite, de epiteliul gingival şi de cornee, de celule din mezangiul renal şi de astrocitele din creier.

7.1.2.1. MECANISMELE RĂSPUNSURILOR IMUNITARE

Răspunsul imun este declanşat de antigenele străine pătrunse în organism. Fiecare limfocit, atît T cît şi B este capabil să recunoască un anumit determinant antigenic, din marea varietate de antigene care există în natură, care sînt produse artificial sau pe cale sintetică. Recunoaşterea determinantului antigenic depinde de fenomenul biologic fundamental al fixării sale de către receptorul corespunzător limfocitar, asemănător cu anticorpul de aceeaşi specificitate, fenomen care iniţiază stimularea celulei.

Limfocitele imunocompetente sînt capabile să recunoască antigenele proprii, la care, în condiţii normale, nu reacţionează, şi antigenele străine. Cele mai multe dintre antigenele străine sînt timodependente, adică nu pot fi recunoscute decît în prezenţa limfocitelor T-helper corespunzătoare. În răspunsurile anticorpale dezvoltate direct de limfocitele B la antigenele timoindependente, rolul limfocitelor T se limitează la un efect de amplificare controlată. Inducerea şi exprimarea unui răspuns imun implică, cum s-a văzut, şi participarea macrofagelor care oferă limfocitelor antigenul prelucrat. Recunoaşterea antigenului de către receptorii complementari nu poate declanşa un răspuns imun decît în cazul recunoaşterii concomitente a antigenelor de histocompatibilitate proprii de la nivelul macrofagului; este o recunoaştere asociată care se efectuează prin receptorii specializaţi, prezenţi pe suprafaţa celulelor T ajutătoare, supresoare şi citotoxice.

Semnalul indus de legarea antigenului la receptorii de suprafaţă este transmis în interiorul celulei, unde declanşează o serie de modificări metabolice privind nucleotidele ciclice AMPc şi GMPc, lipidele de membrană, transportul de ioni şi molecule mici, sinteza de acizi nucleici şi proteine.

Scanned with OKEN Scanner

Limfocitele activate se dediferențiază în celule blastice; nucleul lor se eucromatizează, nucleolul se mărește, în citoplasmă se dezvoltă organite celulare (transformare blastică). Celulele blastice se divid și proliferează, generînd o clonă de celule-fiice cu afinitate pentru același antigen (proliferare clonală selectivă).

Dacă în general nu există criterii morfologice sigure de diferențiere a limfocitelor B și T, la celulele la care au suferit transformarea blastică se pot observa unele deosebiri: limfocitele B prezintă o tendință la formare de reticul rugos, în timp ce limfocitele T au numeroși ribozomi liberi și lizozomi mai bine dezvoltați. La microscopul cu baleiaj suprafața limfocitului B apare neregulată, cu prelungiri digitiforme, spre deosebire de limfocitul T care are o suprafață netedă.

Populații mai numeroase de limfocite pot să fie activate în mod nespecific prin mitogene (fitohemaglutinină și concanavalină A pentru celulele T; mitogenul din Phytolacca pentru celulele T și B), și prin anticorpi antireceptori sau față de antigenele de suprafață (activare policlonală).

Activarea specifică pentru antigene are ca rezultat o creștere a populației limfocitare cu mare afinitate pentru antigenul respectiv.

În cazul limfocitelor B, unele elemente ale clonei selectate suferă o diferențiere terminală în plasmocite capabile să sintetizeze și să secrete anticorpi ce prezintă situsuri de combinare cu determinanții antigenici de același tip ca și receptorii celulelor din care provin. Anticorpii apar după o perioadă de aproximativ 10 zile de la pătrunderea antigenului în organism și sînt inițial imunoglobuline M, ulterior IgG (răspuns primar). La reexpunerea la antigen anticorpii apar după 3—4 zile și sînt de la început imunoglobuline G (răspuns secundar).

Limfocitele T activate dau naștere la celule efectoare cu funcții diferite: celule citotoxice (T_C), celule cu rol în hipersensibilizarea întîrziată (T_D), celule ajutătoare (T_H) care facilitează transformarea limfocitelor B în plasmocite, celule supresoare (T_S) cu rol în reglarea răspunsurilor imune, și celule amplificatoare (T_A) care determină diferențierea celulelor precursoare în limfocite T citotoxice.

Caracterul adaptativ al sistemului imun permite ca, pe lîngă creșterea promptă a efectorilor specifici față de antigen (răspunsul primar) să se creeze și o rezervă de limfocite cu aceeași specificitate, dotate cu memorie imunologică. O parte din limfocitele activate specific nu trec prin procesul de diferențiere în celule efectoare, constituind celulele B și T cu memorie, care au o viață lungă, fiind capabile, la o nouă întîlnire cu antigenul corespunzător, să declanșeze un răspuns imunologic mai puternic și mai rapid.

Introducerea și dezvoltarea unui răspuns imun implică cooperarea mai multor tipuri de celule limfoide și interacțiunea acestora cu macrofagele prin stabilirea de contacte directe intercelulare care au fost evidențiate cu ajutorul microscopului electronic, sau prin intermediul unor mediatori solubili.

Activarea și proliferarea celulelor T este reglată prin intermediul unor polipeptide antigen-nespecifice, distincte din punct de vedere biochimic și al activității biologice, numite „interleukine". Macrofagele activate de antigen liberează interleukina 1 (IL-1), cu o greutate moleculară de 12-18 kilodaltoni care declanșează proliferarea timocitelor și a celulelor T ajutătoare stimulate de antigen. Aceste celule sintetizează și liberează la rîndul lor un alt polipeptid, interleukina 2 (IL-2), cu greutate moleculară de 30 kilodaltoni,

Scanned with OKEN Scanner

compusă din mai mulți factori. Aceasta activează progresia ciclului celulelor T spre proliferare prin fixarea sa specifică pe glicoproteine din anumite zone ale membranei celulare, care răspund criteriilor unor adevărați receptori hormonali. Exprimarea lor pe suprafața celulelor T și răspunsul consecutiv al acestora se află în strictă dependență de stimularea antigenică, fiind reversibile odată cu eliminarea antigenului. Această restricție asigură specificitatea imună a expansiunii clonale a celulelor T, mediată hormonal. În acest context celulele T cu memorie pot fi considerate ca celule care au prezentat la un moment dat receptori IL-2 care s-au pierdut.

Interleukina 2 inițiază de asemenea sinteza de interferon, care, la rîndul său, acționează asupra macrofagelor. Interacțiunile celulare pot avea caracter inductiv, cum este de exemplu efectul celulelor T-helper asupra activității limfocitelor B, sau reglator, prin intermediul factorilor cu rol supresor.

Răspunsurile imune specifice, prin celule efectoare și produșii acestora, au capacitatea de a activa și mecanismele nespecifice de apărare, recrutînd alte limfocite, macrofage și polinucleare.

7.1.2.2. TOLERANȚA IMUNOLOGICĂ

Aceasta poate fi definită ca o lipsă de reactivitate specifică a celulelor limfoide față de un antigen dat. Este o formă negativă a răspunsului imun, care are tendința de a persista în condițiile prezenței continue a antigenului respectiv — tolerogen — în organism.

S-a constatat că administrarea de doze mari sau a unor doze suboptimale de antigen nu stimulează celulele imunocompetente corespunzătoare, ci le inhibă, producînd pierderea reactivității imune.

Toleranța imunologică poate fi indusă mai ușor în viața fetală și în perioada perinatală, decît la adult, fenomen ce stă la baza tolerării propriilor structuri. Majoritatea antigenelor proprii sînt prezente înainte de maturarea sistemului imunitar, astfel că celulele reactive specifice care apar și se maturează treptat vor fi inactivate imediat, distruse, sau împiedicate să se matureze în prezența continuă a structurilor proprii.

Studii mai noi au arătat că activitatea limfocitelor imunocompetente poate fi controlată fără a fi necesară excluderea completă a clonei de celule reactive față de autoantigen, prin imunosupresie.

Analiza celulelor interesate a arătat că limfocitele B sînt tolerizate în mod trecător, în timp ce limfocitele T devin non-responsive pentru durate mai lungi, fie direct prin doze mari de antigen, fie indirect prin intermediul celulelor T supresoare.

Toleranța imunologică apare în lumina acestor observații ca un proces activ de supresie a limfocitelor antigen-reactive, un proces de reglare inhibitorie cu scăderea receptorilor față de antigenul respectiv.

Toleranța imunologică naturală, sau toleranța selfului, este incapacitatea organismului de a dezvolta răspunsuri imune față de propriile antigene. Se dezvoltă în viața fetală, cînd contactul permanent cu structurile proprii afectează maturarea sistemului imun, inhibînd dezvoltarea mecanismelor de recunoaștere și răspuns față de aceste antigene.

Clonele limfocitare reactive față de autoantigene vor deveni astfel nefuncționale. Această paralizie funcțională se menține în mod normal toată viața,

Scanned with OKEN Scanner

dar, în condiții patologice, clonele interzise se pot reactiva determinînd reacții autoimune.

Toleranța imunologică dobîndită. Este produsă de antigene străine fie prin inocularea lor într-o fază timpurie a vieții sau la adulți în prealabil imunodepresați. Toleranța poate fi indusă mai ușor la antigene — tolerogene — care nu îndeplinesc condițiile unui imunogen puternic (moleculă mare, complexă, stabilă, cu mulți determinanți antigenici). Astfel, haptenele sau antigenele mai persistente cum sînt polizaharidele sînt bine tolerate.

Studiile experimentale ale lui Medawar și colab, au arătat că dozele mici de antigene timodependente induc toleranță mai slabă (toleranță de doză joasă), decît cantitățile mari de antigen (toleranță de doză înaltă), prin inactivarea izolată a limfocitelor T-helper. În aceste condiții limfocitele B își păstrează capacitatea de a sintetiza anticorpi, sau o pierd doar pentru o perioadă scurtă de timp, și își vor relua activitatea atunci cînd se ivește posibilitatea de a coopera cu limfocitele T-helper. Această situație poate apare în prezența unor antigene înrudite, care reacționează încrucișat cu primul antigen, furnizîndu-i celulele ajutătoare necesare. Inducerea toleranței este mai eficientă dacă dozele mici de antigen sînt administrate în mod repetat, ceea ce stimulează celulele T-supresoare. Spre deosebire de toleranța naturală, care este stabilă, toeranța dobîndită are o durată limitată.

Celulele T-supresoare sînt factorii principali ai imunotoleranței dobîndite, cu rol activ în prevenirea producerii efectorilor răspunsului imun (producerea de anticorpi de către celulele B sau a reactivității celulare mediate de celulele T efectoare). Imunotoleranța are un caracter specific.

S-a demonstrat de asemenea că] starea de non-responsabilitate față de antigen poate fi rezultatul unui deficit al celulelor prezentatoare, se poate datora prezenței unor anticorpi specifici pentru receptorii celulelor T-helper, sau deficitului interleukinei-2.

Toleranța imunologică poate fi determinată de unele antigene cu grad ridicat de complexitate, persistente, prin blocarea receptorilor pentru antigene, sau redistribuirea și îndepărtarea (epurarea) lor.

Paraliza imunologică este determinată de antigene nedegradabile, care blochează celulele antigen-reactive.

7.1.3. ANTICORPII

Anticorpii, efectori moleculari importanți ai sistemului imun, sînt din punct de vedere chimic, glicoproteine cunoscute sub numele de imunoglobuline (Igl), capabile să reacționeze direct cu antigenele care au indus sinteza lor: dacă acestea sînt macromoleculare, le precipită, dacă ele sînt situate pe suprafața unor celule, acestea vor fi aglutinate, iar în prezența complementului pot fi lizate.

Dintre clasele de imunoglobuline prezente în serul normal, și, în mod patologic, și în alte umori, imunoglobulina G este cea mai abundentă și a fost mai bine studiată.

Moleculele de globulină imună G sînt compuse din 4 lanțuri polipeptidice: două lanțuri ușoare, cu greutate moleculară de 29 000 de daltoni, și două lanțuri grele identice de 50 000 de daltoni. Aceste lanțuri polipeptidice sînt legate între ele prin punți disulfidice și legături necovalente. Ele pot fi clivate transversal pe cale enzimatică în două porțiuni: — prima porțiune

Scanned with OKEN Scanner

conține două fragmente Fab, „de combinare cu antigenul", constituite fiecare din jumătatea N-terminală a lanțului ușor și partea adiacentă a lanțului greu; — a două porțiune, Fc, C-terminală, permite imunoglobulinei să se fixeze la nivelul receptorilor celulari. Ea poate activa complementul și este constituită din resturile de lanțuri grele cu markerii lor antigenici ce caracterizează cele cinci clase (izotipuri) de imunoglobuline: IgG(γ), IgM(μ), IgA(α), IgD(δ), și IgE(ε).

Cele două locusuri de combinare cu antigenul (paratopi), prezente în fiecare anticorp, au o structură variabilă (V), cu diferite secvențe de aminoacizi, care asigură specificitatea față de antigen. Restul moleculei are o structură constantă (C). În diferite puncte ale regiunii constante a lanțurilor grele sînt atașate glicozaharide. În cadrul imunoglobulinei G au fost identificate patru clase (IgG_1, IgG_2, IgG_3, și IgG_4) care prezintă mici diferențe de dimensiune și secvență a aminoacizilor în partea constantă a lanțurilor grele.

Lanțurile ușoare sînt de două tipuri: lambda (λ) și kappa (K), și sînt prezente în toate clasele de imunoglobuline. Lanțurile ușoare pot prezenta mici deosebiri de secvență în porțiunea constantă, care determină subtipuri.

Pe lîngă lanțurile ușoare și grele, în moleculele IgM și IgA se găsește un alt lanț polipeptidic, J, care are un rol important în asocierea unităților ce constituie pentamerul IgM și dimerul de IgA.

Secvența de aminoacizi din compoziția imunoglobulinelor (structura primară) se află sub control genetic. S-a putut stabili că există o familie de gene care codifică lanțurile ușoare lambda, localizată pe cromozomul 22, o alta pentru lanțurile ușoare kappa, localizată pe cromozomul 21, și o a treia pentru diferitele tipuri de lanțuri grele, pe cromozomul 14. În fiecare familie genele porțiunilor variabile sînt separate de cele ale zonelor constante, astfel că fiecare lanț greu sau ușor este codificat de către două gene: una pentru porțiunea variabilă și alta pentru porțiunea constantă, cele două gene găsindu-se reunite într-o secvență unică de ADN, care funcționează unitar în transcripție.

Imunoglobulinele indivizilor normali, datorită complexității structurii lor, cu numeroase clase, subclase și tipuri, prezintă o mare eterogenitate. În cadrul speciei s-au evidențiat variante alotipice (sistemele Gm și inv) ereditare, prezente la grupuri de indivizi. Specificitatea idiotipică ține de situsurile combinative cu antigenele.

Idiotipul este o configurație unică a regiunii variabile a unui anumit anticorp produs de un singur individ, care este imunogenă și identificabilă serologic. Prezența determinantului antigenic specific în situsul anticorpului blochează reacția idiotipului cu antiidiotipul.

Aranjarea lanțurilor polipeptidice într-o structură de tip beta asigură flexibilitatea moleculelor de imunoglobuline. Analiza structurii lor tridimensionale a arătat că molecula de Igl este alcătuită din trei regiuni compacte (două regiuni Fab și o regiune Fc) unite printr-un lanț polipeptidic elastic și orientate probabil în formă de y. Fragmentele Fab sînt constituite din cîte două domenii globulare, VC, separate de un spațiu intern. Fiecare domeniu constă din două subunități globulare corespunzătoare regiunilor variabile ale lanțului ușor (V_L), și greu (V_H) și regiunilor constante ale acestor lanțuri (C_L și C_H). În structura porțiunii Fc intră patru subunități omoloage, așezate în tetraedru.

Scanned with OKEN Scanner

Biosinteza imunoglobulinelor urmează schema obișnuită a sintezei proteinelor și are loc la nivelul plasmocitelor rezultate din clona de celule B activate de antigenul corespunzător.

Mesagerii secundari ai sintezei anticorpilor, nucleotidele ciclice celulare, se află în celulele B precursoare ale plasmocitelor într-un raport nefavo-

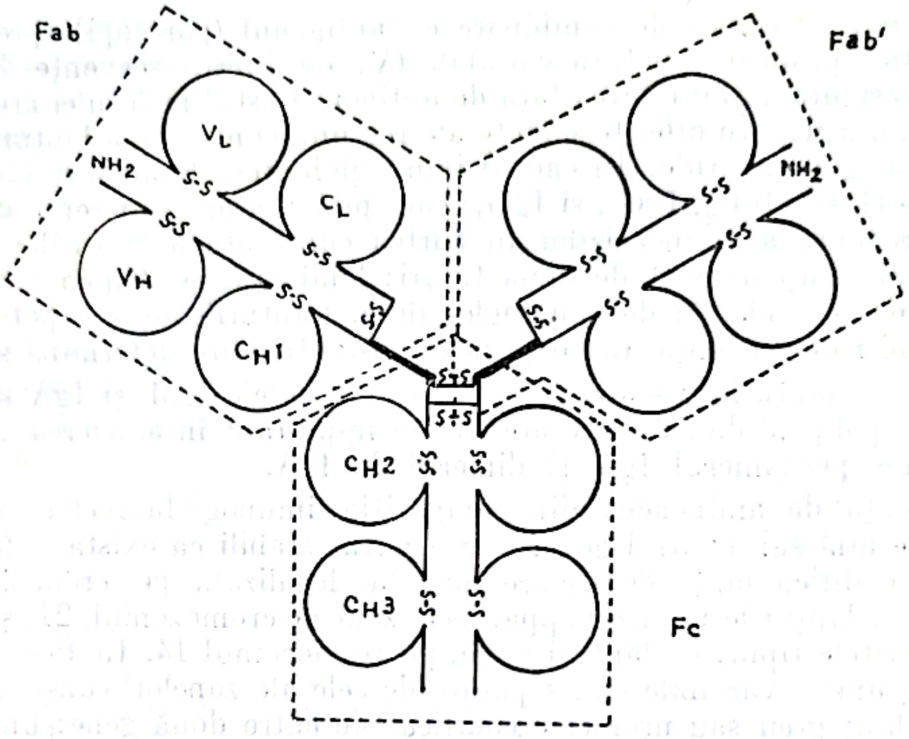


Fig. 7.1. — Structura diagramatică a moleculei de IgG_1 umane (după Polyak. 1975)

rabil răspunsului anticorpal. Creșterea nivelului de GMPc prin activarea guanilciclazei, produsă prin interacțiunea celulelor T-helper cu celulele B creează condiții favorabile pentru diferențierea celulelor B în plasmocite producătoare de anticorpi. Pentru a declanșa sinteza de anticorpi creșterea GMPc trebue să aibe loc în cel mult 24 de ore după stimularea antigenică.

Lanțurile ușoare și grele se formează separat pe poliribozomi de diferite dimensiuni. Asamblarea lanțurilor polipeptidice se face într-o ordine care variază cu specia și clasa de imunoglobuline, după care urmează atașarea componentelor glucidice.

Mecanismele transportului și secreției imunoglobulinelor sînt puțin cunoscute. Majoritatea moleculelor de imunoglobuline sînt liberate prin vărsarea conținutului veziculelor Golgi la exterior, sau sînt exprimate la nivelul membranei.

Printr-un sistem de excludere alelică, celula plasmocitară sintetizează un singur tip molecular de imunoglobulină. Toate moleculele sintetizate de plasmocite aparținînd aceleiaș iclone fac parte din aceeași clasă, tip și subtip de imunoglobulină și prezintă aceeași markeri alotipici și izotipici, aceeași specificitate de anticorpi. S-a evidențiat posibilitatea ca receptorii imunoglobulinici pentru antigen de pe membrana unui limfocit B să aparțină unor

Scanned with OKEN Scanner

clase diferite de imunoglobuline, de exemplu IgD și IgM, avînd însă un idiotip identic structurat.

Un antigen nu induce numai formarea de anticorpi strict complementari lui ci o varietate de anticorpi cu grade diferite de afinitate față de acesta. Cantitățile mari de antigene cu masă moleculară mare, și cele particulate, cu mulți determinanți antigenici, activează un număr mare de celule imunocompetente și formarea de numeroși anticorpi multivalenți. Se poate spune că răspunsul imunitar este „degenerat" deoarece un antigen induce mai mulți anticorpi diferiți, sau, cu alte cuvinte, există mai multe căi de dezvoltare a unui răspuns imunitar la un antigen dat.

Formarea anticorpilor este influențată de factori diverși, cei mai importanți fiind cei ce țin de antigen (proprietățile fizice și chimice, calea de administrare, durata stimulului antigenic), cît și de caracterele genetice ale gazdei, starea de sănătate, gradul de nutriție. Vîrsta intervine de asemenea în procesul de producere al anticorpilor. De exemplu, vaccinarea antiinfecțioasă la nounăscuți este urmată de un răspuns anticorpal slab, datorită imaturității imunologice cît și efectului inhibitor al anticorpilor materni transmiși prin placentă.

Răspunsul oricărui individ la prima administrare a unui antigen proteic constă în formarea de anticorpi IgM; concentrația acestora se reduce ulterior, în timp ce nivelul de IgG crește, fenomenul de comutare a sintezei de anticorpi de la IgM la IgG producîndu-se sub influența modulatoare a limfocitelor T asupra limfocitelor B, ca rezultat al memoriei imunologice.

Unele antigene timoindependente, cum este antigenul somatic O al bacilului tific, de natură polizaharidică, ce acționează direct pe limfocitele B, stimulează preponderent formarea de IgM, uneori și de IgA, dar foarte slab formarea de IgG.

7.1.3.1. CLASELE DE IMUNOGLOBULINE

Imunoglobulinele G sînt purtătoarele majorității anticorpilor (antimicrobieni, antivirali, antiparazitari și antitoxici). Au o greutate moleculară de 150 000 și un coeficient de sedimentare Svedberg la ultracentrifugare de 7. Se găsesc în ser în concentrație de 1,25 g% ml și pot traversa placenta omului și a primatelor superioare printr-un proces selectiv activ, trecînd în circulația fătului.

Imunoglobulinele G conțin un amestec heterogen de molecule care au fost grupate în patru subclase. IgG_1, cea mai abundentă, capabilă să activeze complementul, este citofilică pentru macrofage, fixîndu-se pe receptorii Fc ai acestora, și are un rol important în opsonizare. Celelalte clase au efecte mai reduse, Sinteza lor este stimulată selectiv de anumite antigene (polizaharidele stimulează sinteza de IgG_2, alergenii din polenuri pe cea de IgG_4, toxoidul tetanic pe cea de IgG_1 și IgG_3 etc.). Între 50% și 60% din imunoglobulinele circulante, IgG și, în măsură mai redusă, IgA, sînt produse de limfocitele B din măduva osoasă, independent de prezența celulelor ajutătoare (T-helper). Rolul și proprietățile lor nu sînt încă bine cunoscute. Se pare că măduva osoasă furnizează organismului anticorpii naturali implicați în răspunsurile precoce față de unele antigene. S-ar putea de asemenea ca acești anticorpi să contribuie la dezvoltarea și menținerea rețelei idiotipuri-antiidiotipuri. Circa 25% din imunoglobuline trec prin capilare în fluidele extravasculare.

Scanned with OKEN Scanner

Imunoglobulinele G sînt adesea suportul anticorpilor care formează complexe imune, cu rol patogen în vascularitele alergice și alte manifestări patologice. Ele participă de asemenea la reacțiile citotoxice și sînt implicate în bolile buloase cutanate, dar au un rol redus în reacțiile anafilactice.

Imunoglobulinele M au o greutate moleculară de aproximativ 900 000 și un coeficent de sedimentare de 19 S. Molecula de IgM este constituită din cinci unități anticorpale solidarizate prin lanțuri de legătură, prezentînd 10 locusuri (situs-uri) de combinare cu antigenul. Se găsesc în ser în concentrație de 50—125 mg % ml. Nu pot traversa placenta.

Imunoglobulinele M sînt primele care apar pe scara filo- și ontogenetică, și sînt suportul primilor anticorpi formați după o stimulare antigenică. Majoritatea acestor anticorpi fixează complementul. Ocazional, în infecții cronice, boli autoimune, etc., se găsesc în ser și IgM cu greutate moleculară mică.

Anticorpii IgM formează complexe imune cu diferite antigene și autoantigene, cu rol patogenic, cum este de exemplu factorul reumatoid, constituit dintr-un complex care include IgM și IgG agregate.

Imunoglobulinele A au un coeficient de sedimentare de 7S și se găsesc în ser în concentrație de 150—400 mg% ml. Nu au un rol prea important în apărarea antiinfecțioasă a serului dar sînt principalele imunoglobuline ale mucoaselor, fiind sintetizate în cea mai mare parte local. Ele sînt prezente în secrețiile lacrimale, în salivă, colostru, secrții nazale, bronșice, vaginale, intestinale. Imunoglobulinele A secretorii sînt dimeri constituiți din două molecule 7S legate printr-o componentă secretorie care are un rol stabilizator, împiedicînd o degradare enzimatică prea rapidă.

Imunoglobulina A este suportul anticorpilor față de variate antigene proteice și polizaharidice. Rolul său principal constă în asigurarea protecției mucoaselor față de infecții, în interceptarea alergenilor, împiedicîndu-i astfel să declanșeze în organism reacții alergice. S-a evidențiat o deficiență tranzitorie de IgA la copii cu antecedente atopice în primele șase luni de viață. Deficitul de IgA mai poate fi asociat cu alte afecțiuni: artrită reumatoidă, boala celiacă, astm, hepatită.

IgA este suportul unor anticorpi ce pot activa complementul și par să aibe un rol patogen în dermatita herpetiformă și în sindromul Henoch-Schönlein.

Imunoglobulina D, cu funcții puțin cunoscute, se găsește în ser în concentrație redusă (3—11 mg% ml) și reprezintă suportul a variați anticorpi care au fost evidențiați și la nivelul tegumentelor în cursul eczemelor și vascularitelor.

Imunoglobulina E se găsește în ser în concentrații foarte reduse (0,1—0,7 mg% ml) care nu pot fi puse în evidență decît cu ajutorul tehnicilor care folosesc radioizotopi.

Imunoglobulinele E termolabile sînt suportul anticorpilor sensibilizanți ai tegumentului, cu rol în reacțiile anafilactice. Concentrația lor serică nu reflectă intensitatea hipersensibilizării. Prin caracterul lor citofilic acești anticorpi se fixează la nivelul țesuturilor unde pot persista mai multe săptămîni. IgE pot fi sintetizate și de plasmocitele de la nivelul mucoaselor, fiind prezente și în secrețiile externe. IgE se fixează pe receptorii Fc ai mastocitelor și bazofilelor ce conțin numeroși mediatori ai reacțiilor alergice, determinînd eliberarea acestora. În timp ce persoanele normale sintetizează anti-

Scanned with OKEN Scanner

corpi IgE numai în parazitoze și în cursul unor vaccinări, atopicii răspund spontan prin sinteza de IgE la alergenii comuni din mediu, ceea ce îi predispune la variate manifestări alergice.

Tabelul 7. I

Principalele clase de imunoglobuline

Igl	Coeficient de sedimentare	Masă moleculară	Concentrație în serul normal mg%
IgG	6,7 S	143—149	700—1500
IgA	6,8 S	158—162	100—400
	11,4 S	400	(secreții)
IgM	19 S	800—950	50—200
IgD	6,6 S	175—180	0,3—0,07
IgE	8 S	185—190	0,01—0,07

7.1.3.2. FUNCȚIILE IMUNOGLOBULINELOR

Funcția principală a imunoglobulinelor este legarea antigenului în reacția antigen-anticorp. Combinarea lor este determinată de complementaritatea reciprocă care permite stabilirea unui număr mare de legături slabe necovalente (hidrofobe, electrostatice, legături de hidrogen, legături de tip dipol), suficiente pentru a asigura soliditatea complexului antigen-anticorp.

Interacțiunea primară dintre antigen și anticorp depinde numai de cantitatea și afinitatea anticorpilor (parametru chimic care arată capacitatea formării de legături stabile între determinantul antigenic și situs-ul combinativ al anticorpului; aviditatea de legare desemnează legătura mai solidă care se formează între un antigen multivalent și una sau mai multe molecule de anticorp. Interacțiunea primară poate să fie urmată de manifestări biologice sau biochimice secundare, dependente de natura reactanților și de condițiile de reacție: precipitare, aglutinare, liză (în prezența complementului), opsonizare pregătitoare pentru fagocitoză, etc.

Reacțiile antigen-anticorp au diverse efecte biologice în organism. Unele din aceste efecte sînt utile, cum este de eliminare a antigenelor, altele însă constitue cauza unor manifestări patologice.

Interacțiunea cu fracțiunile complementului. Imunoglobulinele G și M interacționează cu subunitatea C_{1q} a primului component al complementului în apropierea regiunii „balama". Activarea complementului are loc numai cînd interacționează cu două molecule de imunoglobulină complexate prin reacția lor cu un antigen bivalent. Complementul este legat ușor de IgG_3 și de IgG_1, este legat slab de IgG_2 și nu interacționează cu IgG_4. Complementul nu este activat de IgA, IgD sau IgE. În anumite condiții favorizante agregate de IgA pot activa complementul.

Imunoglobulinele mai pot interacționa specific cu receptorii Fc de la nivelul membranelor a diferite tipuri de celule: macrofage, limfocite, polimorfonucleare. Imunoglobulina E are caracterul citofilic cel mai pronun-

Scanned with OKEN Scanner

țat; IgE se leagă de suprafața bazofilelor și mastocitelor în absența antigenului. O mică fracțiune a imunoglobulinelor G (5%) prezintă citofilie pentru macrofage și alte tipuri de celule. Imunoglobulinele din clasele E, M și A legate de antigene corpusculare sau solubile (anticorpi opsonizanți) pot să se fixeze pe receptorii Fc de pe suprafața macrofagelor, polimorfonuclearelor sau a celulelor K-ucigașe determinînd fagocitarea lor sau efecte citotoxice.

Imunoglobulinele G pot fi transferate intracelular și transportate transplacentar, iar IgA secretoare poate fi transferată la nivelul mucoaselor.

Catabolizarea imunoglobulinelor. Prin marcare cu iod radioactiv s-a stabilit că semi-viața (timpul de înjumătățire) imunoglobulinelor G este de 22 de zile, în timp ce catabolizarea celorlalte clase se face mai rapid, la nivelul sistemului macrofagic-monocitar răspîndit în întregul organism. Rinichiul are un rol preponderent în distrugerea lanțurilor ușoare ale Igl și a proteinelor Bence-Jones.

Rata de catabolizare a imunoglobulinelor variază cu specia și tipul de metabolism al organismului, fiind controlată de concentrația serică a imunoglobulinelor.

7.1.3.3. BAZA GENETICĂ A DIVERSITĂȚII ANTICORPILOR

Pentru explicarea marei variabilități a anticorpilor s-au propus diferite teorii genetice. Teoretic există două căi prin care celulele limfoide pot produce anticorpi adaptați la marea varietate de antigene care pătrund în organism. Teoriile mai vechi, instructive, considerau că antigenul se comportă ca un tipar care induce formarea de anticorpi pe măsura sa. Teoriile selective explică capacitatea sistemului imunitar al organismelor superioare de a răspunde la orice solicitare antigenică prin bogăția informației genetice acumulate în timp, care permite ca celulele imunocompetente să aibe capacitatea de a răspunde la cîte un antigen anumit, pentru care sînt programate. Antigenul pătruns în organism va selecta celule ce prezintă receptorii potriviți, complementari, pe care le va activa, declanșînd o proliferare clonală selectivă. Teoria selecției clonale presupune existența de celule limfoide cu un număr practic nelimitat de specificități, care pot fi transmise genetic în bloc (teoria liniei germinative multiple).

Studiul genelor care codifică imunoglobulinele a arătat că la nivelul acestora au loc recombinări mult mai complexe decît se credea. Prin aceste rearanjamente se produce o mare diversitate a regiunilor variabile (V). În structura genelor lanțurilor polipeptidice ușoare se găsesc mici segmente de legătură (joining, sau J), între zona variabilă și cea constantă, iar în cazul genelor lanțurilor grele se adaugă și fragmente numite D (de la diversity). Celulele din liniile germinale prezintă numeroase variante pentru fiecare din aceste segmente, care, prin asocierea în moduri diferite, permit formarea unui număr foarte mare de combinații, ceea ce constituie cheia diversității anticorpilor (ipoteza recombinării genelor).

O altă sursă majoră de diversitate este mutația somatică. Ipoteza mutației somatice susține că un număr mic de linii genetice au un caracter ereditar. În cursul dezvoltării ontogenice a sistemului imunitar o serie de mutații rapide (una la fiecare 30 de diviziuni) generează marea diversitate de gene prezentă la fiecare individ, fără ca acestea să fie transmise de la o generație la alta.

Scanned with OKEN Scanner

Stimularea inițială a sistemului imun de o cantitate mare de antigen cu masă moleculară mare sau de un antigen particulat, antrenează numeroase celule imunocompetente, care sînt activate și proliferează intens, cu generarea probabilă de limfocite cu noi specificități. Se pare că celulele B sau precursorii acestora posedă aparatul enzimatic necesar pentru a induce mutații în regiunea variabilă a genelor imunoglobulinice. Mecanismul mutațional intră în acțiune în cursul proliferării clonei de celule B selectată de antigen, realizînd modelarea și diversificarea răspunsului imun.

Celulele care suferă mutații sînt supuse unei intense presiuni selective; dacă mutația are loc în porțiunea hipervariabilă a regiunii V și creează posibilitatea de a reacționa cu un antigen, acesta va stimula selectiv multiplicarea celulei. Rezultă că cele mai multe mutații vor avea loc în regiunile cu mare variabilitate, ceea ce poate constitui o explicație pentru diversitatea anticorpilor.

Datele experimentale acumulate pînă în prezent arată că varietatea anticorpilor este cîștigată în cursul dezvoltării filogenetice, iar în cursul dezvoltării ontogenetice se realizează o îmbogățire suplimentară.

7.1.4. REGLAREA RĂSPUNSURILOR IMUNOLOGICE

Controlul răspunsurilor imunologice este asigurat prin interacțiuni complexe ale componenților săi, care stabilesc amploarea, intensitatea, durata și ritmul lor.

7.1.4.1. CELULELE IMUNOCOMPETENTE ȘI ANTICORPII

Sînt implicați, direct sau indirect, în reglementarea reacțiilor imunitare.

Celulele T sînt esențiale pentru manifestarea competenței imunologice. În lipsa lor nu se pot dezvolta răspunsuri imune eficace față de majoritatea antigenelor, chiar dacă celulele B sînt normale.

Limfocitele T-helper (T_H) constituc factorul principal de declanșare a reacțiilor imunologice. Astfel, de exemplu, celulele B recunosc antigenul independent de celulele T, dar, pentru proliferarea lor și diferențierea terminală, este necesară activitatea stimulatoare a celulelor T-helper. Acestea sînt antigen-specifice, prezentînd receptori analogi cu imunoglobulinele, fixați pe suprafața limfocitelor B. Un astfel de receptor reprezintă 1/3 din masa unei imunoglobuline și este constituit din două subunități, alfa și beta, solidarizate printr-o legătură disulfidică. Receptorul este ancorat prin extremitatea carboxilică la nivelul membranei celulare. Nu s-a putut stabili pînă în prezent dacă acești receptori au o afinitate dublă, atît pentru antigenul străin cît și pentru antigenele complexului major de histocompatibilitate, sau dacă există tipuri diferite de receptori.

După declanșarea reacției imune intervin interleukinele, care transmit semnale biologice către celulele efectoare sensibilizate de antigen. Interleukina 2, produsă de celulele T-helper, are capacitatea să activeze înmulțirea clonei de celule selectate de antigen, precum și diferențierea lor.

În cursul stimulării antigenice, pe lîngă limfocitele ajutătoare intervin și limfocitele supresoare, T_S, cu rol important în reglare. Primele celule T-supresoare, numite celule inductoare, pot recepționa direct antigenul, prin

Scanned with OKEN Scanner

receptorii lor, asemănători cu idiotipurile imunoglobulinelor, și generează un alt subset de celule T (s2), denumite transductoare. Acestea prezintă receptori cu structură antiidiotipică, ce pot fi considerați ca imagini interne ale antigenului, cu rol de legătură între celelalte elemente ale cascadei supresoare, și care permit interacțiuni complexe reglatoare între celulele T și B în cursul răspunsului imun.

Fiecare set de celule supresoare produce factori solubili ce mediază activitatea lor și comunicarea cu subsetul următor de celule. Celulele Ts3, efectoare, acționează direct asupra celulelor B, inhibînd răspunsurile anticorpale, cît și asupra celulelor T. Ele pot modula astfel atît răspunsurile imunitare umorale cît și pe cele celulare și au capacitatea de a regla producția izotipurilor tuturor imunoglobulinelor, dar pot acționa și asupra unui singur izotip sau chiar asupra unui anumit idiotip.

În inducerea și exprimarea activității celulelor supresoare intervin și macrofagele. Celulele prezentatoare de antigen sînt răspunzătoare de inducerea restricțiilor genetice și de comunicarea între diferite tipuri de celule din secvența supresoare.

Deși inițial mecanismul de supresie are un caracter specific și proliferarea celulelor Ts este selectivă, în faza efectoare, de cele mai multe ori, nu se mai păstrează o specificitate strictă, exercitîndu-se efecte supresoare asociate față de variate alte celule T și un control asupra eliberării mediatorilor biologici ai acestora. În condiții fiziologice celulele supresoare pot preveni dezvoltarea de răspunsuri imunitare excesive după stimularea antigenică și asigură protecția față de unele reacții autoimune. Toleranța imunologică pare să fie mediată tot de către celulele supresoare. Studiul acestor mecanisme, efectuat inițial la șoarece, a devenit posibil la om prin intermediul anticorpilor monoclonali, obținuți prin tehnici de hibridare. Acești anticorpi sînt capabili să identifice subpopulațiile de celule T cu antigene de suprafață distincte, asemănătoare cu antigenele Lyt de la șoarece.

Teoria imunoreglării prin rețeaua de celule imunocompetente, propusă de Jerne și Lindemann, postulează că fiecare tip de celulă este controlată de alte celule cu activitate specifică față de idiotipurile receptorilor săi, avînd, la rîndul său, capacitatea să controleze alte unități prin intermediul interleukinelor. Un antigen străin pătruns în această rețea stimulează nu numai celulele complementare lui ci indirect și celulele supresoare învecinate.

În ceea ce privește controlul diferitelor tipuri de răspunsuri imune, acesta nu se cunoaște prea bine în prezent. Se pare că nivelul de celule T-helper prezente determină tipul de răspuns care se va dezvolta: cînd celulele helper sînt puțin numeroase apar reacții de hipersensibilitate tardivă, iar în cazul în care celulele T-helper cresc progresiv se formează anticorpi IgM și IgG.

S-a constatat că supresia formării de anticorpi este uneori urmată de o reacție de hipersensibilizare tardivă, modificare care reflectă variațiile numărului de celule helper. În dezvoltarea unui răspuns imun nu este deci suficientă interacțiunea dintre antigen și limfocitele imunocompetente ci intervin interacțiuni complexe între cele două clase majore de limfocite: T și B, la care se adaugă celule accesorii, în principal macrofagele.

Limfocitele T au un rol esențial în recunoașterea determinanților antigenici iar limfocitele B în răspunsul anticorpal față de aceștia. La rîndul lor, anticorpii intervin în procesul de imunoreglare. Cantitățile mari de anticorpi

Scanned with OKEN Scanner

pot reduce stimularea antigenică prin mascarea determinanților care sînt legați de situsurile specifice anticorpale, devenind astfel inaccesibili pentru limfocite. Concentrațiile reduse de anticorpi pot să inhibe cooperarea celulelor B precursoare cu celulele T ajutătoare.

Interacțiunile idiotipice (teoria rețelei idiotipice) par să aibă de asemenea un rol important în reglarea sistemului imunitar. Exprimarea idiotipică a globulinelor poate fi controlată prin cantitățile minime de anticorpi antiidiotipici prezente în circulație, creșterea acestor anticorpi avînd efecte supresive.

7.1.4.2. CONTROLUL GENETIC

Controlul genetic al răspunsurilor imune prezintă caractere diferite în funcție de specie, iar în cadrul speciei există indivizi puternic sau slab reactivi. Răspunsul imun este reglat de două zone genetice: genele din complexul major de histocompatibilitate și genele care reglează variabilitatea imunoglobulinelor.

Complexul major de histocompatibilitate, care continuă să fie denumit HLA (Human leucocyte antigen), este un sistem genetic complex și polimorf, asemănător sistemului H2 de la șoarece, localizat la nivelul brațului scurt al cromozomului VI. Produsele acestor gene sînt implicate în fenomene imunologice importante ca supravegherea imunologică față de celulele proprii anormale, rejecția grefelor, protecția fetusului față de celulele materne, reglarea răspunsurilor imune.

Locusurile care compun complexul major de histocompatibilitate au fost împărțite în trei categorii după structura și proprietățile funcționale ale substanțelor pe care le codifică:

Antigenele HLA—A, B, C, pe care le codifică genele din prima clasă, sînt glicoproteine prezente practic pe suprafața tuturor celulelor nucleate și a plachetelor, cu expresie variată în diferite țesuturi. Ele constituie antigenele majore de transplantare și intervin în reglarea răspunsului imun, în susceptibilitatea la oncogeneză virală și la unele boli cu patogenie imunologică.

Antigenele HLA- DP, DQ, DR, codificate de locusurile din clasa a doua, sînt constituite din două lanțuri polipeptidice de lungimi diferite; se găsesc pe suprafața celulelor accesorii ale sistemului imunitar: monocite, macrofage, celule Langerhans ca și la nivelul limfocitelor B și a unor endotelii vasculare, fiind exprimate uneori și la nivelul altor celule sub acțiunea interferonului și a altor leukine. Ele reglează amplitudinea răspunsului imun iar antigenele din clasa a treia controlează sinteza unor componente ale complementului (C2, factorul B, C4A și C4B).

Genele HLA sînt codominante, astfel că fiecare individ va exprima o pereche de alele pentru fiecare locus, provenind de la cei doi părinți; există astfel maximum opt specificități, combinație unică care se moștenește în bloc, constituind un haplotip determinat. Polimorfismul care caracterizează această zonă genetică este esențial pentru supraviețuirea speciei.

Între antigenele complexului major de histocompatibilitate și antigenele de diferențiere a celulelor T s-au pus în evidență omologii structurale și de secvență, pe baza cărora s-a emis ipoteza că toate aceste gene descind dintr-un precursor comun, fiind membrii aceleiași familii de gene cu funcții diferite. În reglarea interacțiunilor celulare din cadrul răspunsului imun

10357

Scanned with OKEN Scanner

controlul genetic prezintă o deosebită importanță: anumite aloantigene și genele reacțiilor imune- DR au un rol esențial în activarea celulelor T, la care se adaugă și factorii solubili, cum este hormonul timic. Aceste gene sînt implicate de asemenea în prezentarea antigenelor de către macrofage celu-

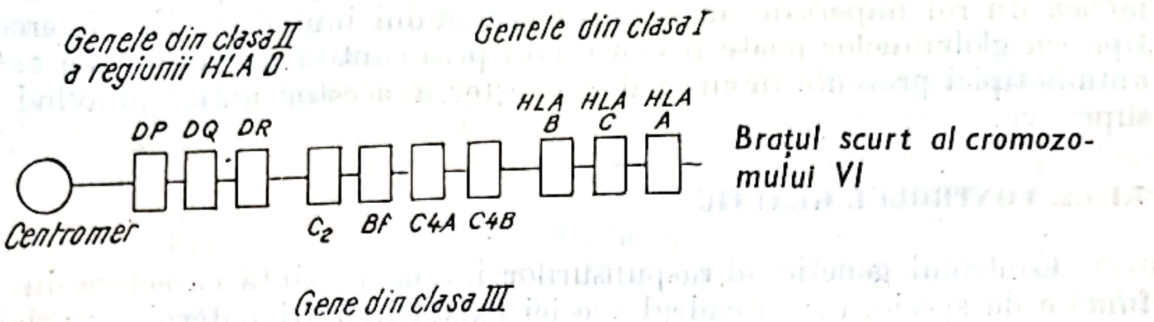


Fig. 7.2. — Genele regiunii HLA (după J. R. Batchelor, 1985)

lelor T_H și B etc., exercitînd controlul răspunsului imun celular și umoral față de antigenele timodependente. Nereactivitatea imunologică se poate datora unor mutații genetice care pot afecta genele DR sau cele care codifică porțiunea variabilă a lanțurilor polipeptidice H și L.

7.1.4.3. ROLUL MACROFAGULUI ÎN REGLAREA RĂSPUNSURILOR IMUNITARE

Monocitele din circulația sanguină și macrofagele larg răspîndite în organism (plămîn, ficat, țesut conjunctiv, cavități seroase, sistem nervos, măduvă, splină, ganglioni și alte țesuturi) prezintă o mare heterogenitate morfologică și funcțională, corespunzătoare mediului în care se dezvoltă, dar și o serie de caractere comune. Ele exercită un rol de supraveghere împotriva proceselor infecțioase și neoplazice și sînt esențiale pentru declanșarea răspunsurilor imunologice. Macrofagele au dimensiuni între 15 și 80 μ, citoplasmă moderat bazofilă și un număr variat de granulații azurofile, ce reprezintă lizozomi echipați cu fosfatază acidă, peroxidază și alte enzime. Prezintă la nivelul membranei celulare receptori pentru IgG și pentru complement. Ele au numeroase funcții printre care: fagocitoza materialelor străine, detoxifiere, distrugerea unor celule proprii alterate, și constituie o sursă importantă de interferon.

Macrofagele interacționează cu antigenele ce se fixează la suprafața lor, sînt supuse unui proces de endocitoză și în cea mai mare parte sînt degradate, numai o mică fracțiune fiind reținută. Ele iau parte la răspunsurile imune ca celule accesorii, prezentînd limfocitelor antigenul prelucrat, mai puternic imunogen. Se realizează o aderare la macrofage a limfocitelor, în special a celor B, printr-un front de extensie, o interacțiune între receptorii citofilici Fc ai macrofagelor și receptorii Ig ai limfocitelor. Pentru declanșarea răspunsului imun este necesară o cooperare între celulele T, B, și macrofage. Interacțiunea macrofagului cu celulele imunocompetente se mai poate produce prin secretarea antigenului legat de produse solubile cu citofilie pentru limfocite. Pentru ca informația antigenică să fie eficace este necesar ca limfocitele și macrofagele să fie identice genetic în zona complexului major de histocompatibilitate, recunoașterea antigenului avînd loc concomitent cu cea a antigenelor HLA proprii.

Scanned with OKEN Scanner

Macrofagele par să fie elementele celulare prin care se exercită controlul genetic al reacțiilor imunitare. Dirijarea în continuare a acestora se realizează prin intermediul interleukinelor, cu activarea și proliferarea limfocitelor. Macrofagele au un rol preliminar în formarea anticorpilor prin controlul pe care îl exercită asupra concentrației antigenelor la care sînt expuse limfocitele ca și durata de timp în care antigenul este accesibil pentru acestea.

Macrofagele intervin de asemenea în reglarea răspunsului celulelor T și B printr-un alt mecanism legat de producerea de prostaglandine din seria E. Prostaglandinele E activează celulele T supresoare prin intermediul receptorilor corespunzători, mecanism care nu este specific. Unele deficite imunitare primitive sau secundare, cu scăderea importantă a anticorpilor, au la bază producerea unor cantități mari de PGE de către macrofage.

La nivelul epidermului, un alt tip de celule, celulele Langerhans, echivalente cu macrofagele, asigură imunoreglarea prin prezentarea antigenelor și activarea celulelor T_H. Aceste celule dendritice, care se găsesc și la nivelul dermului, în timus, în limfatice și ganglioni ca și la nivelul mucoaselor, prezintă în microscopie electronică un aspect morfologic unic: un organit citoplasmic trilaminar, plat sau cupuliform cu o formație veziculară periferică care, în funcție de planul de secționare, apare în tehnicile obișnuite de colorație în formă bacilară sau în rachetă (Birbeck și col. — 1961, Wolff — 1972). Evidențierea adenozintrifosfatazei este de asemenea utilă în recunoașterea celulelor Langerhans. Aceste celule sînt purtătoarele acelorași antigene și receptori de suprafață (Fc-IgG și C_3, C_4) ca și macrofagele și sînt singurele celule din epidermul normal care exprimă antigene din clasa II. HLA- D/DR, asigurînd astfel controlul genetic al răspunsului imun.

S-a demonstrat că celulele Langerhans asigură în mod selectiv prelucrarea antigenelor de contact, a antigenelor microbiene (PPD), virale (virusul herpesului), candidozice, tricofitice, dovedindu-se mai active decît monocitele circulante în inducerea răspunsurilor imune față de aceste antigene ca și a răspunsurilor alogenice, cu implicații în rejecția grefei de tegument. Numeroase studii efectuate în ultimii ani au evidențiat rolul celulelor Langerhans în inițierea reacțiilor imune celulare, capacitățile lor secretorii (interleukină 1, prostaglandine, componenți ai complementului, interferon, lizozim etc.), capacități citotoxice, un grad redus de endocitoză. Pe baza proprietăților funcționale se pot deduce implicațiile lor în patogenia unor boli cutanate precum: incapacitatea de a dezvolta reacții de hipersensibilizare de contact, evoluția diferită a herpesului cutanat, care se vindecă în 10—14 zile, în timp ce infecțiile herpetice ale epiteliului cornean lipsit de celule Langerhans iau o evoluție cronică.

Iradierea cu UV determină reducerea numărului celulelor Langerhans și are efecte nocive asupra funcțiilor imunologice accesorii, induce celule supresoare și deficiența sensibilizării de contact. Efecte asemănătoare exercită corticosteroizii. Numărul celulelor Langerhans active este scăzut la vîrstnici. Mai recent s-a evidențiat o scădere semnificativă a lor în sindromul de imunodeficiență dobîndită și în complexul patologic premergător (scădere pronunțată în greutate, febră de origine necunoscută, limfadenopatie difuză, hepatosplenomegalie), o tulburare importantă a funcției de prezentare a antigenelor, de declanșare a reacțiilor imunologice și în consecință a protecției antimicrobiene și antineoplazice. Fiind vorba de o boală sistemică, se poate presupune că

Scanned with OKEN Scanner

defectul celulelor prezentatoare de antigen interesează și alte sectoare, defect care, alături de reducerea preexistentă a numărului de celule T_H, explică gravitatea acestei imunodeficiențe cîștigate.

7.1.4.4. ROLUL IMUNOLOGIC AL TEGUMENTULUI

Apare mai complex în prezent cînd s-au evidențiat asemănările genetice și structurale care există între timusul și epidermul mamiferelor. Keratinocitele, în special cele din stratul bazal, prezintă o deosebită importanță imunologică; ele eliberează o substanță asemănătoare cu timopoietina care influențează maturarea post-timică a celulelor T ce se găsesc în tegument. Keratinocitele secretă de asemenea interleukină 1 și potențează activitatea celulelor Langerhans.

În 1984, Granstein a evidențiat în tegument un alt tip de celule dendritice prezentatoare de antigen, mai rezistente la ultraviolete, care reacționează cu celulele T supresoare, spre deosebire de celulele Langerhans ce se adresează celulelor T_H. Celulele T, stimulate pe o cale sau pe alta, se răspîndesc în întregul organism și, prin semnalele lor biologice (Interleukina 2), dezvoltă mai departe reacția imună. Streilein a propus ca diferitele elemente epidermice ale sistemului imun să fie grupate sub denumirea de „țesut limfoid asociat cu tegumentul", subliniind astfel importanța imunologică a acestui organ.

Mucoasele constituie o arie întinsă în care se produc contacte cu numeroși factori externi și se desfășoară variate reacții de apărare: inhibarea aderenței bacteriene, neutralizarea toxinelor și virusurilor, prevenirea absorbției antigenelor (excluzie imună), eventual reglarea secreției de mucus.

O importanță deosebită o prezintă intestinul care conține o cantitate de țesut limfoid egală cu splina și sintetizează mai multe imunoglobuline decît oricare alt organ limfoid. Țesutul limfoid este larg distribuit în intestin, la nivelul laminei proprii, cu o proporție mare de plasmocite secretoare de IgA printre celulele epiteliale ale mucoasei (limfocite intraepiteliale), sub formă de foliculi limfoizi diseminați la nivelul intestinului subțire și în colon, plăci Peyer, cu foliculi limfatici și arii timodependente, prezente la nivelul intestinului subțire. Funcția majoră a plăcilor Peyer este de a furniza celule sensibilizate față de diferite antigene și orientate spre producția de IgA specifice, celule care sînt apoi îndreptate spre diferitele sectoare ale mucoaselor din intestin, plămîni, glande mamare, salivare, lacrimale, din aparatul urinar și genital. Se pare că există o circulație importantă de celule între diferitele sectoare ale sistemului secretor, ceea ce justifică concepția unui adevărat „sistem limfoid al mucoaselor".

Mecanismul imunologic predominant la acest nivel constă în secreția de anticorpi IgA și IgM în fluidul care scaldă mucoasele. Sinteza inițială de IgM este comutată către IgA, imunoglobulina principală a mucoaselor, păstrînd însă același idiotip. Diferite subseturi de celule T induc acest mecanism cît și expansiunea clonală specifică. Imunoglobulina A, secretată în cea mai mare parte local, este transportată la suprafața mucoasei prin cuplarea cu o componentă secretorie, care are și capacitatea de a crește rezistența la acțiunea enzimelor proteolitice din secreții. Antigenele prezente la suprafața mucoaselor au un efect semnificativ asupra amploarei și persistenței răspunsului anticorpal.

Scanned with OKEN Scanner

7.2. BOLILE SISTEMULUI IMUNITAR

Alterarea structurii și funcționării sistemului imunitar poate duce la apariția a variate manifestări patologice, care au fost clasificate în:

Boli prin deficiențe imunologice
Boli prin hipersensibilizare.
Boli autoimune

7.2.1. IMUNODEFICIENȚELE

Sub denumirea de imunodeficiențe sînt cuprinse tulburările structurale și funcționale ale diferitelor sectoare ale sistemului imunitar, care devine incapabil să dezvolte răspunsuri imune eficiente.

Aceste deficiențe pot interesa factori specifici ai mecanismelor imunitare, cum sînt limfocitele sau anticorpii, și factori nespecifici: componente ale complementului, fagocitoza, etc. Imunodeficiențele primitive sau secundare altor afecțiuni duc la alterarea răspunsului imun inflamator și ca urmare determină o susceptibilitate crescută la infecții repetate microbiene, virale sau fungice, mai mult sau mai puțin severe, și la reducerea funcției de supraveghere imunologică.

7.2.1.1. IMUNODEFICIENȚELE PRIMARE SPECIFICE

Sînt rezultatul incapacității sistemului imunitar de a dezvolta răspunsuri eficiente anticorpale și/sau răspunsuri induse pe cale celulară. Ele corespund unui blocaj de maturizare care intervine la un anumit nivel al acestui sistem, de la celulele sușe pînă la diferitele varietăți ale celulelor T sau B. Se discută intervenția unor defecte ale genelor de reglare în multe din stările de imunodeficiență. S-ar putea de asemenea să existe defecte ale genelor structurale analoage cu cele ale altor proteine.

Marea varietate de manifestări ale acestui tip de imunodeficiență a fost clasificată în trei categorii:

— Deficiențe combinate ale imunității celulare și ale anticorpilor.
— Deficiențe primare ale imunității mediate de celulele T.
— Deficiențe ale producerii de anticorpi (tabelul 7. II).

Avînd în vedere importanța cooperării între macrofage, celule T și B în orice răspuns imun, această împărțire are un caracter relativ artificial. Ea se bazează pe datele actuale în legătură cu expresia fenotipică a anomaliilor funcționale și celulare, pe ereditate și asocierea cu anumite manifestări clinice bine definite.

În afară de datele obținute prin metodele clasice de numărare și testare a funcționalității celulelor T și B, este importantă determinarea subpopulațiilor de limfocite T ajutătoare și supresoare, a celulelor precursoare pentru limfocitele B și existența diversității izotipurilor imunoglobulinelor de la suprafața limfocitelor B.

Imunodeficiențele combinate severe cuprind un număr mare de sindroame, din care majoritatea sînt manifestări ale displaziei timusului. În prezent se știe că heterogenitatea acestor sindroame depinde de variați factori, cum ar fi de exemplu unele defecte enzimatice (adenozin-dezaminaza, inozin-fosforilaza), de modul de transmitere ereditară și nivelul la care

Scanned with OKEN Scanner

se situează defectul de diferențiere celulară. În timp ce bolnavii lipsiți de celule T și B prezintă un defect care împiedică diferențierea normală a celulelor sușe, apariția imunodeficiențelor combinate severe cu număr normal de celule B funcționale, poate să reflecte un defect precoce în diferențierea celulelor T (inducție deficitară de către epiteliul timic). Absența congenitală a ambelor linii de limfocite se asociază cu defecte importante ale timusului, care nu are structură limfoidă, iar în sînge și la nivelul organelor limfoide secundare se găsesc rare limfocite. Lipsește de asemenea diversitatea imunoglobulinelor serice. O varietate a acestui defect, sindromul descris de Nezelof, se caracterizează prin deficiența imunității mediate celular și prin timus embrionar, dar cu imunoglobuline normale.

Sindromul Di George se datorește unui defect congenital de dezvoltare a timusului și glandelor paratiroide. Celulele T sînt absente sau reduse iar imunitatea celulară este deficitară în timp ce sinteza anticorpilor este puțin atinsă. Persistența răspunsului anticorpal este posibilă datorită dezvoltării în viața fetală a unor celule T ajutătoare funcționale sub influența hormonului timic matern.

Alimentarea redusă cu celule limfoide sușe a organelor limfoide centrale poate de asemenea să stea la baza unei imunodeficiențe combinate severe cu număr redus de clone celulare T și B, care se manifestă printr-o restrîngere a reacției de rejectare a alogrefei, a răspunsurilor anticorpale și prezența de imunoglobuline omogene. Ocazional s-au semnalat imunodeficiențe combinate severe cu număr normal de celule T și B dar care funcțional erau deficitare. În unul din aceste cazuri s-a constatat lipsa antigenelor determinate de complexul major de histocompatibilitate.

Boala Bruton, hipogamaglobulinemia congenitală legată de sex, este prima stare de imunodeficiență care a fost identificată. Se caracterizează prin absența congenitală a limfocitelor B, a plasmocitelor și ca urmare, prin scăderea sintezei de anticorpi. Concentrația serică a IgG este redusă (aproximativ 1 mg/ml), în timp ce IgA și IgM sînt practic absente. Limfocitele lipsesc din sîngele periferic și din organele limfatice secundare iar reacțiile imune umorale sînt mult diminuate. Răspunsurile imunologice mediate de celule sînt însă normale. Băieții cu această boală sînt expuși la infecții microbiene ale tegumentelor și tractului respirator după dispariția imunoglobulinelor transferate transplacentar de la mamă, cam la 6 luni de la naștere.

Mai frecvente decît boala Bruton sînt defectele de maturare ale limfocitelor B în plasmocite, în care concentrația serică de imunoglobuline și răspunsurile anticorpale sînt reduse. Cauzele acestui tip de sindroame pot fi defecte intrinseci ale limfocitelor B, sau incapacitatea celulelor B și T de a colabora. S-au semnalat de asemenea cazuri de hipogamaglobulinemie cîștigată determinate de anomalii ale unor clone de celule T supresoare care împiedică stimularea diferențierii celulelor B în plasmocite.

În afară de defectele genetice, un rol patogenic important în imunodeficiența combinată severă îl pot avea infecțiile congenitale cu virusuri (de ex. cytomegalovirusul). Rujeola congenitală poate determina deficite imunoglobulinice cu IgM crescute sau deficite selective de IgA, care sînt cel mai frecvent întîlnite. Deficiențele selective ale altor clase de imunoglobuline (IgM, unele subclase de IgG) pot de asemenea să aibe la bază anomalii ale genelor structurale sau ale mecanismelor de reglare.

Scanned with OKEN Scanner

Există o serie de imunodeficiențe greu de clasificat, care reprezintă probabil asocieri de mai multe sindroame, cuprinse sub denumirea de „*imunodeficiențe variate*".

Din grupul deficiențelor imunoglobulinice face parte hipogamaglobulinemia congenitală, nelegată de cromozomul X (sau sporadică) și disgamaglobulinemia primară dobîndită. Analiza limfocitelor purtătoare de imunoglobuline a permis identificarea la acești bolnavi a mai multor subtipuri ce reflectă mecanisme patogenice diferite. Unii bolnavi cu hiperplazie limfoidă nodulară fac parte dintr-o subgrupă caracterizată prin număr normal sau crescut de limfocite, alții au un număr redus de limfocite B, iar o altă categorie de bolnavi prezintă o reducere a numărului de celule precursoare B în măduvă și fluctuații ale celulelor B din circulație, ceea ce sugerează anomalii ale reglării.

O minoritate de bolnavi cu imunodeficiență și hipogamaglobulinemie prezintă reducerea numărului de limfocite B. O altă categorie se caracterizează prin lipsa răspunsurilor la activatori policlonali ai celulelor B, deci un defect intrinsec al acestor celule. În alte cazuri s-au pus în evidență defecte de eliberare extracelulară a imunoglobulinelor, ca și alte defecte în formarea și secreția imunoglobulinelor. În unele din aceste cazuri s-au evidențiat factori inhibitori extrinseci circulanți sau o creștere a celulelor T supresoare.

O altă categorie de imunodeficiențe au la bază o anomalie primară de dezvoltare a celulelor T care poate fi corectată prin grefe de timus, sau prin administrarea de extracte sau de factori timici.

Imunodeficiențe mai pot să apară ca urmare a prezenței de autoanticorpi față de celulele T sau B.

Imunodeficiențele primare se asociază cu diferite manifestări patologice. În cazul imunodeficiențelor combinate severe vîrsta mortalității prin cancer este mult mai redusă, în comparație cu populația generală. Cele mai numeroase cazuri de cancer au fost observate la bolnavii cu ataxie-telangiectazie, la cei cu sindrom Wiskott-Aldrich și agamaglobulinemie corelată cu cromozomul X, fiind mai rare în alte sindroame. S-a remarcat că limfoamele maligne reprezintă 65—80% din totalul cazurilor, urmate de tumorile epiteliale și de leucemii. Asocierea imunodeficiențelor cu o frecvență crescută a cancerelor s-ar datora insuficienței mecanismelor de supraveghere imunologică cît și unui răspuns imun ineficient față de virusurile oncogene. În alte cazuri imunodeficiența și cancerul pot fi manifestări independente ale aceleiași cauze, cum sînt anomaliile cromozomiale în ataxie-telangiectazie.

S-a observat de asemenea asocierea imunodeficiențelor cu diferite sindroame autoimune: anemie hemolitică, anemie Biermer, artrita reumatoidă, lupusul eritematos sistemic, sindromul Sjögren, purpura trombocitopenică idiopatică, miastenia gravis. Au fost evidențiați autoanticorpi specifici pentru celulele sanguine, pentru imunoglobuline și variate antigene tisulare. Studiile întreprinse sugerează rolul defectelor de reglare a mecanismelor imune asociate cu frecvente infecții microbiene și virale, cum sînt infecțiile cronice cu Echovirusuri, observate la acești bolnavi.

La copiii cu alergie atopică se asociază frecvent un deficit tranzitoriu de IgA, tulburări ale fagocitozei și ale sistemului complementului.

Tratamentul imunodeficiențelor specifice. Profilaxia infecțiilor se asigură prin igienă corectă și aplicarea de topice antimicrobiene. Numai o protecție antimicrobiană în atmosferă complet închisă poate să împiedice orice infecție,

Scanned with OKEN Scanner

dar aceasta este greu de realizat. În mod obișnuit în cazul une infecții se aplică cît mai precoce un antibiotic corespunzător antibiogramei. Tratamentul profilactic cu antibiotice nu este recomandabil din cauza creșterii riscului infecțiilor cu fungi, levuri sau alte organisme rezistente.

Se investighează și se tratează de asemenea parazitozele și alte afecțiuni ale tractului gastrointestinal, se asigură un regim alimentar echilibrat, un aport suficient de vitamine și fier.

Transfuziile nu sînt permise decît cu sînge iradiat. Perfuziile cu plasmă pot corecta deficite ale imunoglobulinelor și complementului. Se evită la acești bolnavi administrarea de vaccinuri vii-atenuate.

Înlocuirea factorilor deficitari, cum sînt imunoglobulinele (0,1 g/kg/lună), dă uneori rezultate foarte bune. Imunoglobulinele hiperimune sînt indicate la bolnavii expuși la anumite infecții. Aceste tratamente nu sînt permise la bolnavii care prezintă autoanticorpi față de imunoglobulina absentă. Administrarea lunară de eritrocite înghețate și iradiate constituie un tratament eficace în imunodeficiențele combinate asociate cu deficite enzimatice. Pentru a evita riscul apariției reacției grefă contra gazdă, se preferă administrarea de extracte limfocitare pentru stimularea reactivității celulare, în locul limfocitelor viabile. Se mai folosesc factorii timici, factorul de transfer, administrat cu rezultate bune în boala Wiskott-Aldrich, eventual asociat cu timus fetal.

Transplantul de măduvă osoasă, atunci cînd este tolerat, poate reconstitui reactivitatea normală a bolnavului. Riscul major pe care îl prezintă este apariția, la 8—20 de zile, a reacției grefă-contra-gazdă, caracterizată prin febră, anemie hemolitică, erupție maculopapuloasă, hepatosplenomegalie și pancitopenie gravă. O reconstituire mai lentă se poate obține prin transplant de măduvă asociat cu transplant de ficat și timus fetal.

7.2.1.2. IMUNODEFICIENȚELE PRIMITIVE NESPECIFICE

Includ deficiențe ale celulelor accesorii ale sistemului imunitar, care pot afecta de exemplu celulele fagocitare (numărul lor, capacitatea de fagocitare, sau capacitatea de digestie a sistemului lor lizozomal).

Există defecte ale fagocitozei determinate genetic, transmise autosomal-recesiv, legate de cromozomul X, sau poligenice. Funcția neutrofilelor depinde de mișcarea lor, de fixare in focar, endocitoză și omorîrea sau distrugerea particulelor fagocitate. Dintre defectele diferitelor faze menționate, numai omorîrea microbilor și mobilitatea sînt primare.

Boala granulomatoasă cronică a băieților se caracterizează prin leziuni granulomatoase supurative ale ganglionilor limfatici, ficatului și măduvei, cu hepatosplenomegalie. Diagnosticul se bazează pe observarea incapacității neutrofilelor de a omorî bacteriile (stafilococ auriu, Escherichia coli) fagogitate în vitro, sau pe testul cu albastru de tetrazolium. Monocitele prezintă aceleași defecte. Transmiterea este corelată cu cromozomul X. Boala este adesea fatală. O manifestare asemănătoare întîlnită la fete este transmisă autosomal-recesiv.

Defecte în capacitatea de a omorî bacteriile fagocitate s-au observat în unele deficite enzimatice (de mieloperoxidază, glucozo-6-fosfat dehidrogenază, deficitul leucocitar de piruvat-kinază). În boala Chediak-Higashi neutrofilele cu granule gigante, au o mobilitate defectuoasă și omorîrea bacteriilor fago-

Scanned with OKEN Scanner

citate este de asemenea deficitară, corelată cu incapacitatea de degranulare a lizozomilor. Defecte de mobilitate a polinuclearelor există în boala Scwartzmann și în sindromul Job, cu repetate piodermite.

Funcția de clearance a macrofagelor, sub control genetic, este strîns corelată cu răspunsul anticorpal. Clearance-ul defectuos al antigenului predispune la boli cu patogenie imună.

Tratament. La bolnavii cu tulburări ale fagocitozei sînt utile tratamentele profilactice cu sulfamethoxazol-trimethoprim și cu acid ascorbic. Simptomele se atenuează cu vîrsta.

7.2.1.3. DEFICITELE SECUNDARE ALE IMUNITĂȚII

Sînt rezultatul pierderii sau distrugerii unor factori specifici sau nespecifici ai răspunsurilor imune. Neoplaziile, malnutriția, medicamentele citotoxice, unele infecții și variate alte stări patologice pot fi cauza dezvoltării unor imunodeficiențe secundare. Relația între imunitate și infecție este complexă, în sensul că infecția poate apare pe fondul unui deficit imunitar dar poate să exercite, la rîndul ei, efecte imunosupresive. Unele infecții, cum este lepra, sau infestările parazitare, candidozele, malaria, etc., pot determina imunodeficiențe specifice și nespecifice, care au fost studiate la animalele de experiență. Investigațiile efectuate în diferite parazitoze ale omului au scos în evidență reducerea răspunsurilor imune la variate antigene. Mecanismul prin care se dezvoltă aceste imunodeficiențe nu este încă cunoscut. S-au sugerat mai multe posibilități: activarea unor celule supresoare nespecifice; inducerea unor defecțiuni în prelucrarea antigenelor de către macrofage, care se corectează în prezența unor macrofage normale; activarea policlonală a limfocitelor de către factori parazitari cum se întîmplă în tripanosomiază, cu depleția limfocitelor imunocompetente; rolul imunosupresor și limfocitotoxic al unor produse parazitare.

Pe lîngă efectele directe ale paraziților se adaugă și modificarea echilibrului fiziologic și al nutriției gazdei. Este sugestivă asocierea dintre dezvoltarea limfomului Burkitt, infecția cu virusul Epstein-Barr și malarie.

Se cunosc de asemenea unele infecții bacteriene capabile să inducă imunosupresie. În lepra lepromatoasă s-a evidențiat lipsa răspunsurilor celulare la antigenele de Mycobacterium leprae, uneori defecte mai grave, cu dispariția răspunsurilor la mitogeni, respingere întîrziată a grefelor și reducerea reactivității cutanate la DNCB.

Se presupune că macrofagele, intens parazitate, nu mai pot îndeplini rolul lor în răspunsurile imune. Încercările de a determina o schimbare a formei de boală, în sensul leprei tuberculoide, cu ajutorul limfocitelor sau a factorului de transfer, au dat rezultate inconstante. Reducerea reactivității celulare a fost evidențiată de asemenea în tuberculoza miliară. Bolnavii cu sifilis secundar prezintă răspunsuri reduse la fitohemaglutinină sub acțiunea unui inhibitor seric încă necaracterizat. S-au mai evidențiat răspunsuri limfocitare reduse la antigene și mitogene în infecțiile pneumococice și meningococice, care ar explica apariția frecventă a herpesului la acești bolnavi. S-a demonstrat experimental pe animale că produsele a numeroase bacterii și ale Mycoplasmelor deprimă imunitatea celulară și umorală.

Anergie tranzitorie la antigene de rapel și reactivitate redusă la fitohemaglutinină au fost semnalate în numeroase viroze acute (gripă, rubeolă, rujeolă,

Scanned with OKEN Scanner

varicelă, hepatită), deficienţe ce favorizează infecţiile bacteriene. Pentru explicarea imunodeficienţei indusă de viroze s-au propus mai multe mecanisme posibile: limfocitele şi macrofagele sînt sediul replicării a numeroase virusuri, ceea ce poate duce la distrugerea lor, la inhibarea diferenţierii lor sau la defecte de reglare. Virozele persistente pot activa mecanismele de imunosupresie prin limfocitele T sau prin anticorpi anti-idiotipici; apar reacţii citotoxice faţă de celulele lezate de virus, survin modificări ale receptorilor de membrană şi factori blocanţi cum sînt complexele imune.

Noi argumente în favoarea rolului infecţiilor virotice în inducerea imunodeficienţei le aduce sindromul imunodeficienţei cîştigate, boală relativ recent recunoscută, determinată de un retrovirus şi transmisă prin contact intim cu o persoană bolnavă sau prin intermediul sîngelui infectat. S-au semnalat şi cazuri congenitale. Boala se caracterizează printr-o scădere importantă a numărului total al limfocitelor şi prin reducerea raportului limfocitelor T ajutătoare faţă de limfocitele T supresoare, cn deficitul celulelor ajutătoare. Alterarea profundă a răspunsurilor imunitare celulare care rezultă, expune bolnavii la infecţii cu bacterii oportuniste (Pneumocystis carinii, Mycobacterium avium-intracelulare), la candidoze, cît şi la unele forme de cancer, remarcîndu-se îndeosebi frecvenţa mare a formelor diseminate de boală Kaposi.

Defectele de nutriţie se asociază adesea cu răspunsuri imune reduse. La copiii cu malnutriţie gravă s-a evidenţiat atrofia timusului, depleţie limfocitară din ariile timodependente, nivel scăzut al adenozin-dezaminazei. Răspunsul la mitogene şi antigene al limfocitelor este moderat redus. Reacţiile cutanate de hipersensibilitate celulară sînt scăzute ca urmare a deficitului imunităţii celulare şi al migrării macrofagelor. Variaţi factori umorali (produse microbiene, endotoxine, reactanţi proteici ai fazei acute, etc.) pot avea de asemenea un rol important în medierea acestor efecte. Limfocitele B şi producerea de anticorpi sînt rareori afectate. IgE poate fi adesea crescută, probabil ca urmare a unor parazitoze. În secreţia salivară şi nazofaringiană s-a evidenţiat o reducere selectivă a IgA. Nivelul seric al majorităţii fracţiunilor complementului este scăzut. Reducerea turnover-ului cutanat al sintezei de proteine poate avea de asemenea un rol important în aceste cazuri.

Defecte ale reacţiilor imune au fost evidenţiate şi în asociere cu lipsa de fier, cu deficitul de vitamină B 12 şi de acid folic.

Obezitatea se asociază cu o morbiditate şi o mortalitate crescute prin infecţii. Se pare că modificările metabolice prezente la aceşti bolnavi pot inhiba răspunsurile imune.

În general neoplaziile se asociază cu deficite ale reactivităţii celulare. În tumorile solide, de ex. în carcinoamele cutanate, acest defect poate fi pus în evidenţă prin scăderea reacţiilor de hipersensibilitate întîrziată cutanată şi reducerea reacţiei la mitogene. Numărul total al limfocitelor este scăzut în timp ce limfocitele supresoare şi factorii inhibitori din circulaţie sînt crescuţi. În melanomul malign s-a evidenţiat de asemenea o scădere statistic semnificativă a limfocitelor din sîngele periferic în raport cu stadiul bolii, cu o proporţie normală de limfocite T şi B, dar cu reducerea activităţii celu elor „killer“ naturale.

Mielomul multiplu se caracterizează prin cantităţi mari de imunoglobuline monoclonale şi scăderea celor policlonale. Producţia de anticorpi este redusă. Probele de imunitate celulară sînt în general normale, cu excepţia

Scanned with OKEN Scanner

testului la DNCB şi a transformării blastice indusă de antigene. Reducerea reactivităţii imune celulare şi anticorpale din boala Hodgkin se corectează în cursul remisiunilor.

După concepţiile actuale, micozisul fungoid şi variantele sale aparţin grupului de manifestări limfoproliferative ce se dezvoltă din limfocite T funcţional imature sau T ajutătoare. Frecvenţa infecţiilor microbiene şi virotice la aceşti bolnavi sugerează existenţa unei imunodeficienţe celulare mai accentuate în stadiile tardive ale bolii.

În leucemiile limfoide cronice se produce o acumulare progresivă de limfocite mici cu viaţă lungă, de cele mai multe ori celule B cu imunoglobuline monoclonale pe suprafaţa lor, şi se remarcă răspunsuri reduse la antigene şi mitogene.

S-au mai observat stări anergice şi tendinţă la infecţii recidivante în diverse afecţiuni gastrointestinale cu pierdere locală de proteine, în hepatitele cronice, în arsuri, în sindromul Cushing ca o consecinţă a nivelului crescut al corticosteroizilor, după anestezie şi intervenţii chirurgicale mari.

Agenţii terapeutici corticosteroizi, imunosupresori, citostatici ca şi roentgenterapia accentuează deficitele imunologice prezente în afecţiunile pentru care sînt folosiţi.

7.2.1.4. METODE DE EVALUARE A REACŢIILOR IMUNOLOGICE

În cursul ultimelor două decenii tehnicile de evaluare a imunităţii au marcat un progres considerabil. Primele metode, cum erau cele de precipitare (antigen-anticorp), de fixare a complementului, de aglutinare, de inhibare şi neutralizare a aglutinării, au fost completate de o serie de tehnici noi, printre care trebuiesc menţionate imunodifuzia (simplă şi dublă), imunodifuzia radială, electroforeza de zonă, imunoelectroforeza (cu variantele sale care includ: radioimunelectroforeza, imunoelectroforeza încrucişată şi electrosinereza), ca şi tehnicile de isoelectrofocalizare, cele enzimatice şi radioimune, precum şi metodele de microtoxicitate. Toate aceste tehnici au permis punerea în evidenţă a unor imunoglobuline omogene, anormale, observate la numeroşi bolnavi cu sindroame de deficit imun.

Concentraţiile normale ale imunoglobulinelor serice nu exclud deficitele de anticorpi. Răspunsul imun poate fi testat prin cercetarea anticorpilor faţă de antigene la care un mare număr de subiecţi sînt expuşi în mod uzual, sau prin testarea formării de anticorpi ca urmare a unei imunizări active. În acest scop se pot folosi antigene inerte, proteine sau polizaharide, inclusiv antigene precipitate. Dacă cercetarea anticorpilor este efectuată pe o perioadă îndelungată de timp, după o imunizare primară şi imunizări secundare, se pot observa anomalii ale interacţiunilor celulare, ca şi modificări ale titrurilor maxime ale anticorpilor.

Pe de altă parte s-au înregistrat progrese substanţiale în detectarea antigenelor şi anticorpilor fixaţi pe ţesuturi ca urmare a introducerii tehnicilor de imunofluorescenţă, a celor imunoenzimatice şi de microscopie electronică.

Tehnica dublei imunodifuzii în agar permite identificarea antigenelor şi anticorpilor serici, sau a celor prezenţi în extractele de ţesuturi iar prin imunodifuzia radială sau imunodifuzia radială inversă se poate face şi determinarea cantitativă a antigenelor şi anticorpilor. Electroforeza de zonă, dubla difuziune şi imunoelectroforeza permit să se facă o evaluare calitativă

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 7. 11

Clasificarea imunodeficienţelor primare specifice după raportul grupului ştiinţific WHO 1978

Nr. crt.	Denumirea	*Expresia fenotipică*		Nivelul probabil al defectului celular	Mecanism patogenic	Transmitere	Principalele manifestări asociate
		Deficienţe funcţionale	Anomalii celulare				
0	1	2	3	4	5	6	7
1.	*Imunodeficienţă combinată severă* a) Disgenezie reticulară	Reactivitate celulară anticorpală şi a fagocitelor	↓ T, B şi fagocite	CSH	necunoscut	AR	—
	b) Tipul „SWISS“	Reactivitate celulară şi anticorpală	↓ T şi B	CSL	necunoscut	AR	—
	c) Deficienţă de adenozin-dezaminază	— „ —	↓ T± B	CSL sau T precursoare	Efectele metabolice ale deficitului de adenozin-dezaminază	AR	± anomalii ale condrocitelor
	d) cu limfocite B	— “ —	↓ T şi B cu sau fără dereglări ale izotipurilor	Celule precursoare T ± B	necunoscut	Legată de cromozomul X sau AR	—
	e) alte tipuri						

Scanned with OKEN Scanner

0	1	2	3	4	5	6	7
2.	*Hipoplazia timică* (Sindromul Di George)	Reactivitate celulară şi reducerea anticorpilor	↓ T	Tusmi	Embriopatie	Fără caracter familial	— Hipoparatiroidism — Diverse anomalii structurale d.p. cardiovasculare
3.	*Deficienţa de nucleozid-fosforilază*	Reactivitate celulară ± anticorpală	↓ T	T	Efectele metabolice ale deficitului de nucleozid fosforilază	AR	Anemie hipoplazică
4.	*Imunodeficienţă cu ataxie telangiectazică*	Reactivitate celulară şi anticorpală (parţial)	↓ T± Plasmocite (în principal IgA, IgE ± IgG)	Celule T tinere. Diferenţierea terminală a limfocitelor B.	Defecte ale epiteliului timic? Ale ADN-ului?	AR	— Ataxie cerebeloasă. — Telangiectazie — Disgenezie ovariană. — Anomalii cromozomiale.
5.	*Imunodeficienţe cu timome*	Anticorpi şi reactivitate celulară (Variabil)	↓ pre B şi B ± T	CSH	Necunoscut	—	— Timom — Eozinopenie — Eritroblastopenie — Anemie aplastică
6.	*Agamaglobulinemie legată de cromozomul X*	Anticorpi	↓ B	pre B	Necunoscut	Legată de cromozomul X	—

Continuare tabelul 7.II

0	1	2	3	4	5	6	7
7.	*Deficiența de transcobalamină*	Anticorpi și fagocite	plasmocitele	Defect al diferențierii terminale a celulelor B	Efectele metabolice ale deficienței de vit. B	AR	1) pancitopenie cu anemie megaloblastică 2) atrofia vilozităților intestin.
8.	*Deficiență selectivă de IgA*	Anticorpi IgA	plasmocite IgA ± alfa-B ± T	Reducerea diferențierii terminale a celulelor beta-alfa	(1) ? T_S (2) ? T_H (3) Defect intrinsec al celulelor B	Necunoscută frecvent în AR > AD familiile bolnavilor cu ID	— Deleția cromozomului 18 sau — Anticorpi anti-IgA
9.	*Defecțiune selectivă a unei clase de IgG*	Anticorpi	plasmocitele ± T	Necunoscut	Necunoscut ? T_S	Necunoscută	—
10.	*Deficiența piesei secretorii*	Anticorpii IgA secretorii	plasmocite IgA intestinale	Celule epiteliale ale mucoaselor	Necunoscut	Necunoscută	—
11.	*Deficiențe ale Ig cu IgM crescut*	Anticorpi	plasmocitele IgG și IgA plasmocitele IgM ± limfocitele	Defect de diferențiere a limfocitelor B-gama și B-alfa	Necunoscut	legată de X sau AR sau necunoscută	—
12.	*Deficiențe de Ig cu producerea de IgM și fără celulele gama și alfa*	Anticorpi	limfocite B-alfa și B-gama absente	pre B sau B	Diversificare izotopică redusă	AR sau necunoscută	—
13.	*Hipogamaglobulinemia tranzitorie a primei copilării*	Anticorpi	plasmocitele	Diferențiere terminală deficitară a celulelor B	?T_H	Frecventă la heterozigoți din familii cu multe ID	—

Scanned with OKEN Scanner

0	1	2	3	4	5	6	7
14.	*Deficienţa anticorpală cu IgG normală sau hipergamaglobulinemie*	Scăderea răspunsului anticorpal privitor la unele antigene	B	pre B sau B timpurii	? reducerea diversităţii clonale	Uneori AR	—
15.	*Deficienţa lanţurilor Kappa*	Anticorpi	B	Pre B	Necunoscută	Necunoscută sau familială	—
16.	*Sindromul Wiskott-Aldrich*	Anticorpi cu anumite specificităţi (polizaharide) şi reactivitate celulară	T şi B (progresivă)	Necunoscut	necunoscută	legată de X	Trombocitopenie Eczemă
17.	*Variate ID* (neclasificate): a) deficienţă predominantă de Ig	Anticorpi ± reactivitate celulară	± B	± Pre B sau B in unele cazuri	— Defect intrinsec B — Reducerea numărului de cel. B — ? ↑ T_S — ↓ T_H — Autoanticorpi faţă de cel. B	Necunoscută sau familială	—
18.	b) Deficienţă predominantă de reactivitate imună celulară	Reactivitate celulară ± anticorpi	T sau T_H		—Necunoscută — Autoanticorpi faţă de cel. T	Necunoscută sau familială	—

Legendă:

ID = imunodeficienţă
↑, ↓ = nivele crescute sau scăzute
CSH = celule suşe hematopoietice
CSL = celule suşe limfopoietice
AR = autosomal recesiv
AD = autosomal dominant

Scanned with OKEN Scanner

a imunoglobulinelor, fapt care are o mare importanţă pentru diagnosticul deficienţelor imunitare şi al „disglobulinemiilor". Dubla imunodifuzie, fixarea complementului, tehnicile de neutralizare şi de hemaglutinare, ca şi metodele de radioimuno- şi enzimo-imuno-dozare în fază lichidă sau solidă constituie metode utile pentru detectarea antigenelor circulante sau a anticorpilor împotriva unor celule sau a unor constituenţi celulari, tisulari, a paraziţilor, bacteriilor, virusurilor, medicamentelor, hormonilor, precum şi altor substanţe. Tehnicile de imunofluorescenţă şi cele de imunoperoxidază permit identificarea, cu un grad satisfăcător de specificitate, a antigenelor, anticorpilor şi a constituenţilor complementului care se găsesc depuşi pe suprafaţa celulelor. Mai recent au fost introduse în practică tehnici care permit o evaluare funcţională şi cantitativă a căilor clasice şi alternative ale complementului, precum şi a diferitelor componente ale acestor căi, factori critici în mecanismele de apărare ale organismului, în fagocitoză, inflamaţie şi alte funcţii imunologice. Pe de altă parte s-au introdus şi metode pentru detectarea complexelor antigen-anticorp, complexe care pot să moduleze răspunsurile imunitare humorale şi celulare, şi care intervin în patogenia a numeroase boli cutanate.

Aceste metode atît de diverse au permis să se înţeleagă mai bine mecanismele patogenice ale multor boli şi au dus la creşterea rapidităţii şi preciziei diagnosticului.

Metode pentru evaluarea imunităţii celulare. Multe din tehnicile recent introduse în uz pentru evaluarea imunităţii celulare sînt dificil de aplicat în investigaţia de rutină şi se folosesc numai în scopuri de cercetare. Unele din aceste noi metode au o valoare inestimabilă pentru diagnosticul şi tratamentul anomaliilor primare ale sistemului imunitar.

Printre aceste tehnici cele mai folosite în clinică sînt testele cutanate. Răspunsurile cutanate (hipersensibilitatea tardivă) la diferite antigene curent întîlnite în mediu (derivate purificate proteice din tuberculină /PPD/, candidină, streptokinază-streptodornază, antigene stafilococice, antigene din Tricophyton, antigene urliene) sau la orice alt antigen faţă de care subiectul investigat a fost sensibilizat indică starea căilor aferente, centrale şi eferente ale sistemului imunitar, cît şi funcţionalitatea axei limfocito-macrofagitare. Dacă rezultatul acestui test arată o anergie cutanată (absenţa oricărei reacţii), este necesar să se procedeze la o explorare *in vitro* pentru a se putea stabili dacă defectul se datorează fie limfocitelor fie macrofagelor. Testele cutanate au o mare importanţă pentru diagnosticul unor deficite imunitare, cum sînt sindromul Di George, sindromul Wiskott-Aldrich, sindromul de ataxie-telangiectazie ereditară, şi al altor afecţiuni (candidoza cutaneo-mucoasă, sarcoidoza, boala Hodgkin, sau infecţiile repetate severe), despre care se ştie că sînt asociate cu absenţa, sau alterarea reacţiilor de hipersensibilitate tardivă. Se mai practică şi o metodă de sensibilizare activă la 1-chloro-2,4-dinitrobenzen (DNCB). Aceasta va fi limitată ca aplicare la acei boonavi cu boli de imunodeficienţă primară care nu au teste cutanate pozitive la antigenele de rapel, deoarece DNCB poate produce iritaţii locale şi depigmentare.

Reacţiile cutanate sînt de asemenea utile pentru evaluarea rezultatelor imunoterapiei (administrarea de factori de transfer, transplantarea de măduvă osoasă, administrarea de levamisol, de BCG), destinate să stimuleze răspunsul imunitar celular. Ele se folosesc de asemenea pentru a aprecia modul în care evoluează unele boli în care pozitivarea acestor teste poate să reprezinte primul semn ce anunţă o ameliorare clinică.

Scanned with OKEN Scanner

Un alt element esențial pentru evaluarea stării imunitare celulare este numărătoarea de limfocite T, care reprezintă principalele celule efectoare în acest tip de răspuns imunitar. Celulele B, deși fac parte din constituentul humoral al răspunsului imun, sînt și ele numărate și evaluate din punct de vedere funcțional, deoarece, în multe cazuri, modificări ce survin în domeniul celulelor T se reflectă și în activitatea celulelor B. Numărătoarea de celule T și B s-a dovedit a fi de cea mai mare importanță în înțelegerea patogeniei și în diagnosticul bolilor maligne ale sistemului imunitar, precum și a diferitelor tipuri de deficit imun primar. În alte domenii clinice, o astfel de numărătoare nu furnizează decît date de valoare redusă cu privire la procesul bolii, cu toate că aceste tipuri de celule prezintă unele alterări, în special în cursul bolilor autoimune.

Celulele T și B pot fi numărate cu ajutorul unor markeri de suprafață care sînt caracteristici pentru fiecare grupă de celule. În cazul în care se efectuează studii funcționale, este necesar să se procedeze la o separare a celulelor T de celulele B. Aceasta se realizează în general pe baza existenței unor receptori pentru hematiile de oaie doar pe suprafața celulelor de tip T, și a unor imunoglobuline de suprafață care nu pot fi detectate decît pe celulele B.

În cadrul investigării stărilor de imunodeficiență poate fi uneori necesară practicarea examenelor histologice a probelor prelevate din organele limfoide.

Evaluarea funcției celulelor T și B a devenit un element din ce în ce mai important pentru diagnosticul și tratamentul multor boli în special al deficitelor imunitare și al bolilor autoimune. Această analiză funcțională se poate efectua prin folosirea simultană a mai multor tehnici. În ceea ce privește celulele B se măsoară importanța răspunsului proliferativ la anumite substanțe mitogene, se numără plasmocitele care conțin imunoglobuline intracitoplasmatice, se evaluează secreția de imunoglobuline (cu ajutorul metodelor radioimunometrice în fază solidă, sau prin metoda de hemoliză în plaje). În ceea ce privește celulele T, metodele de evaluare constau în măsurarea răspunsului proliferativ la mitogene ale celulelor T (fitohemaglutinină, concanavalina A, antigene specifice), evidențierea producerii de mediatori solubili (limfokine) — cum este factorul de inhibare al migrației macrofagelor după stimulare antigenică, a răspunsului proliferativ și de citoliză față de celulele alogenice, și, în fine, a efectelor de reglare mediate de către celulele T asupra secreției de imunoglobuline policlonale sau a producerii de anticorpi specifici de către celulele de tip B. Studiul răspunsului proliferativ al limfocitelor expuse la antigene cu efect mitotic (mitogene), sau la antigene simple, este util pentru evaluarea deficitelor imunitare genetice sau dobîndite, ca și pentru supravegherea evoluției acestor afecțiuni. Acest studiu ne permite să apreciem dacă un defect limfocitar este de natură intrinsecă sau extrinsecă, dacă el se datorează unor substanțe toxice sau inhibitoare ce se găsesc în serul bolnavului. Tehnica permite să se stabilească retrospectiv un diagnostic de expunere la o infecție virală sau la alt agent infecțios, să se identifice alergenele și să se definească tipul de histocompatibilitate. Producția de factor de inhibare a migrării macrofagelor permite de asemenea să se măsoare funcția limfocitară și să se determine prezența limfocitelor sensibilizate la diferite antigene. Limfocitele sensibilizate produc factorul de inhibare după ce intră în contact cu antigenul specific. Așa cum arată și numele său, acest factor are capacitatea de a întîrzia migrarea macrofagelor sau a monocitelor conținute într-un tub capilar spre mediul de cultură. De asemenea, se consideră că răspunsul proli-

Scanned with OKEN Scanner

ferativ al celulelor T incubate cu celule alogenice iradiate (reacție limfocitară mixtă), sau producerea de celule T citotoxice împotriva celulelor-țintă alogenice marcate cu Cr^{51} (citotoxicitate limfocitară mixtă), permit aprecierea stării funcționale a celulelor T. Aceste metode au fost folosite pentru tiparea tisulară în vederea transplantelor.

Echilibrul care se stabilește între influențele pozitive și cele negative exercitate de subgrupele de celule T este unul din mecanismele cele mai importante care intervin în reglarea reactivității imunologice normale. Aceste celule joacă un rol determinant în anumite forme de toleranță imunologică, de hipersensibilitate întîrziată și de sensibilitate de contact la diverse haptene, în răspunsul la antigenele T-dependente și T-independente, și chiar în mecanismele care controlează evoluția anumitor tumori. În consecință este necesar să se evalueze, la bolnavii care manifestă simptome de hiperreactivitate imunologică celulară sau humorală, atît numărul de celule T-helper și T-suppressor, cît și calitatea lor funcțională. Pentru determinarea numărului de celule T stimulatoare și T-inhibitoare se pot folosi două metode. Prima este de a evalua procentajul de celule T care sînt purtătoare de receptori pentru fragmentul Fc al IgG sau IgM folosind tehnica de rozetare cu hematii bovine sensibilizate cu izotipurile respective de anticorpi de iepure anti-hematii de bou. S-a constatat că, după interacțiunea cu tipul corespunzător de complexe imune, celulele T purtătoare de receptori pentru fragmentul Fc al IgM ($T\mu$) cresc diferențierea indusă de mitogenele celulelor B în sensul transformării acestora în plasmocite, în timp ce celulele T purtătoare de receptori pentru fragmentul Fc al IgG ($T\gamma$) suprimă producția de anticorpi. În al doilea rînd, aceste celule pot fi identificate în sîngele periferic al omului cu ajutorul anticorpilor monoclonali împotriva celor două sub-grupe de celule T. S-a demonstrat cu ajutorul tehnicilor de imunofluorescență că celulele T inductoare (T-helper) reacționează cu un anticorp monoclonal denumit OK T4, în timp ce sub-grupul de celule T-supresoare/citotoxice este identificat cu anticorpii monoclonali OK T5 și OK T8.

Celulele OKT_4 răspund în mediile de cultură la stimularea cu mitogenul PWM (poke-weed mitogene) favorizînd diferențierea limfocitelor B în plasmocite secretoare de imunoglobuline, care pot fi evaluate cantitativ; ele contribuie de asemenea la dezvoltarea celulelor T citotoxice în culturile limfocitare mixte.

Pentru studiul celulelor supresoare se stimulează limfocitele în cultură cu un mitogen de tipul Concanavalinei A, evaluîndu-se apoi efectele factorilor supresori secretați de celulele T_S.

Se folosesc de asemenea foarte mult testele de transformare blastică a celulelor T după expunere la mitogene sau la celule alogenice.

Dacă evaluarea *in vitro* a funcțiilor celulelor T (helper sau supressor) a fost inițial un instrument în cercetare, metodologia este în prezent aplicată în clinică pentru investigarea bolnavilor cu tulburări ale răspunsului imunitar, cum sînt cei cu defecte imunitare combinate, deficite imunitare hormonale și cu auto-imunizări. Faptul că un anumit număr de boli observate la om sînt asociate cu anomalii ale numărului și funcției celulelor supresoare este un fapt absolut sigur. Pentru a nu cita decît unele din aceste boli, în cadrul unui grup care este în permanentă creștere, trebuie menționat faptul că s-a putut demonstra prezența de celule T supresoare hiperactive la bolnavi cu hipogamaglobulinemie de intensitate variabilă ca și în mononucleoza infecțioasă gravă. Dimpotrivă, în cazul bolilor autoimune, cum este lupusul eritematos diseminat

Scanned with OKEN Scanner

sau poliartrita reumatoidă se constată un deficit cantitativ sau calitativ de celule T supresoare. Trebuie menționate cîteva cazuri în care supresia este mediată de alte celule decît celulele T, adică de macrofage, sau chiar de către celulele B. S-a arătat că există celule supresoare monocitare, în cazurile de scădere a imunoglobulinelor policlonale din cursul mielomului multiplu, în anergia ce însoțește boala Hodgkin și, în special, în cursul fazei evolutive a sarcoidozei. Pe măsură ce se dezvoltă noi metode de studiu *in vitro* cu anticorpi monospecifici, testele descrise aci pentru celulele supresive sau ajutătoare vor fi în curînd aplicabile într-un mare număr de tulburări autoimune și alergice. Nu este mai puțin adevărat că interpretarea rezultatelor este adesa dificilă din cauza variațiilor sistemelor de lucru, a influenței exercitate de medicamente și de factorii serologici secundari.

În afara celulelor limfoide T și B mai sînt și alte elemente constitutive ale sistemului imunitar care par să joace un rol important în homeostazie, respingerea tumorilor, în bolile infecțioase și în inflamație. Este vorba de așanumitele celule ucigașe naturale („natural-killers"), celule a căror citotoxicitate depinde de anticorpi (celule K), macrofage și polinucleare.

Termenul de „celulă ucigașe naturală" se referă la observația că limfocitele (probabil celule pre-T) care provin de la persoane sau animale non-imunizate pot liza sau leza diverse celule sușe hematopoetice și maligne marcate cu Cr^{51}, ca și celule-țintă infestate de virusuri. S-a acordat multă atenție rolului potențial al acestor celule atît în cadrul rezistenței față de tumorile maligne, cît și în reglarea diferențierii celulelor normale. În cadrul modelelor animale s-a constatat că activitatea acestor celule este potențată de interferon și de inductorii de interferon. Pe de altă parte, bolnavi afectați de unele deficite imunitare combinate grave pot să manifeste și o pierdere a activității celulelor NK.

Citotoxicitatea celulară care depinde de anticorpi se referă la distrugerea celulelor-țintă sensibilizate de anticorpi, de către limfocite efectoare nonimunizate. Aceste celule sînt înzestrate cu receptori de mare afinitate pentru fragmentul Fc al IgG și se crede că ele joacă un rol important în homeostazie, în respingerea tumorilor și în vindecarea infecțiilor.

Fagocitele mononucleate (monocite și macrofage) sînt celule foarte importante care au cel puțin patru funcții distincte care acționează intricat în apărarea gazdei. În primul rînd aceste celule sînt un fel de „gropari" care debarasează organismul de celulele moarte sau deteriorate, de substanțele anorganice și de detritusurile organice. În al doilea rînd aceste celule fagocitare asigură o oarecare protecție împotriva unor grupuri de paraziți intracelulari facultativi sau obligatorii. În al treilea rînd macrofagele sînt implicate în prezentarea antigenului anumitor sub-populații limfocitare din calea aferentă a răspunsului imunitar, ca și în interacțiunea cu celulele limfoide în cursul procesului de reacție imunitară cu mediere celulară. În al patrulea rînd fagocitele mononucleate secretă numeroase molecule cu activitate biologică (complement, interferon, prostaglandine, interleukine) și sînt în general răspunzătoare de o serie de aspecte clinice și anatomo-patologice esențiale ale bolilor alergice și inflamatorii cronice. Monocitele pot fi separate fără dificultate de celelalte leucocite din periferie prin centrifugare diferențială în gradient de densitate cu Ficoll-Hypaque și prin aderență ulterioară la suprafețe din plastic sau sticlă. Starea lor funcțională poate fi evaluată cu ajutorul mai multor metode, cum ar fi fagocitoza particulelor de latex, a anticorpilor sau a hematiilor de

Scanned with OKEN Scanner

oaie sensibilizate cu anticorpi şi complement, sau cu ajutorul coloraţiilor histochimice. Evaluarea se mai poate face şi pe baza liberării de enzime după fagocitoză, sau prin măsurarea capacităţii bactericide după ingerarea unui anumit număr de microorganisme.

La bolnavii care suferă de unele imunodeficite de tip primar sînt indicate studii speciale, cum este măsurarea concentraţiei serice de adenozin-desaminază şi de purin-nucleozid-fosforilază la toţi bolnavii care au imunodeficienţe severe combinate cu deficite ale celulelor T. Măsurarea alfa-fetoproteinei serice poate de asemenea să fie utilă pentru a face deosebirea între bolnavii cu ataxie-telangiectazie şi cei care suferă de alte boli neurologice. La primii se constată un nivel ridicat de proteină oncofetală în minimum 95% din cazuri, spre deosebire de bolnavii care suferă de alte boli neurologice sau boli asociate cu deficite imune. Pentru determinarea alfa-fetoproteinei trebuie să se folosească o tehnică radioimunometrică sensibilă deoarece concentraţiile serice constatate la bolnavii cu ataxie-telangiectazie adesea nu pot fi detectate cu alte tehnici convenţionale de măsurare.

Dacă la un bolnav la care capacitatea de legare a vitaminei B12 nu este saturată, iar concentraţia serică este normală se va suspecta un deficit de transcobalamină II. Determinarea specifică a transcobalaminei II se face prin metoda autoradiografică a serului saturat cu vitamină B12 marcată cu Co^{57}, după separare prin electroforeză în gel de poliacrilamid, sau prin metode radioimunometrice cu antiseruri specifice.

În cazurile în care nu este posibil să se explice existenţa unui deficit de celule T sau B prin mecanisme cunoscute, serul bolnavilor se va testa cu metode adecvate pentru a detecta eventuala prezenţă a anticorpilor citotoxici la cald faţă de celulele T sau B, sau prin detectarea imunoglobulinelor depuse pe membrana limfocitelor cu ajutorul imunofluorescenţei.

În fine, polinuclearele par să joace roluri esenţiale în apărarea împotriva infecţiilor şi în procesele inflamatorii. Uneori este necesar să se evalueze cantitativ şi calitativ competenţa acestor celule din punct de vedere al aptitudinii lor de locomoţie ca răspuns la stimulii chemotactici, ca şi activitatea lor bactericidă, capacitatea de a ingera diferite particule, precum şi metabolismul lor oxidativ şi integritatea lui funcţională. În granulomatoza cronică familială de exemplu bolnavii au un defect de capacitate bactericidă şi fac infecţii repetate cu piogeni.

Aplicaţii ale tehnicilor imunologice în clinică. Metodele descrise mai sus, folosite pentru evaluarea imunităţii humorale şi celulare, au fost aplicate în cadrul investigării, ca şi în cursul tratamentului unor tulburări diverse ale sistemului imun (atît primare cît şi secundare), în studiile de imunologie a tumorilor, în alergie, transplantare, etc.

Deficitele imunitare sînt cel mai bun exemplu de afecţiuni în care indicii imunologici detectaţi graţie diferitelor metode utilizate au ameliorat considerabil precizia diagnosticului. Caracteristicile imunologice permit în prezent să se facă o clasificare şi chiar sub-clasificări ale acestor deficite imunitare în aşa fel încît există şi o bază mai bună de tratament. Pe de altă parte însăşi faptul că s-a înţeles cît de mult pot să varieze indicii imunologici de la un caz la altul a îmbunătăţit considerabil înţelegerea noastră globală despre interacţiunile ce există între diferiţii constituenţi ai sistemului imunitar.

Există un grup mare de tulburări hematologice — discraziile plasmocitare, leucemiile limfoide şi limfoamele — care sînt caracterizate de o prolife-

Scanned with OKEN Scanner

rare anormală a celulelor primordiale ale sistemului imunitar. În mod tradițional celulele leucemice se deosebesc de celulele normale prin criterii morfologice, citogenetice și histochimice. Recent s-au folosit tehnici imunologice pentru a se studia aceste celule, cu scopul de a spori înțelegerea acestor fenomene și de a îmbunătăți clasificarea lor. Clasificarea imunologică a arătat că numeroase hemopatii maligne pe care le consideram ca fiind entități bine definite erau de fapt heterogene. Această clasificare s-a dovedit utilă în tratamentul bolnavilor atinși de leucemie acută limfoblastică, al căror prognostic și tratament depinde, în parte, de tipul limfocitar interesat.

Tehnicile imunologice au ameliorat deasemenea eficiența tratamentului și cunoștințele despre patogenia unui grup de tumori ale sistemului limfoid. Aceste boli se caracterizează prin prezența în ser sau în urină a unei imunoglobuline monoclonale (paraproteină, proteină M, proteină mielomatoasă), produs al unei clone unice de celule limfoide. Fiecare proteină monoclonală conține două lanțuri polipeptidice grele de aceeași clasă sau sub-clasă, și două lanțuri polipeptidice ușoare de același tip, în contrast cu heterogenitatea imunoglobulinelor normale. Cea mai bună metodă de analiză a serului sau a urinei în cazurile în care se caută să se pună în evidență imunoglobulinele monoclonale este electroforeza pe acetat de celuloză, în care proteinele apar sub forma unor benzi dense, bine delimitate. Imunoelectroforeza și dubla imunodifuzie sînt folosite în aceste cazuri pentru a confirma prezența unei proteine monoclonale și pentru a determina clasa imunoglobulinică a acesteia și tipul de lanț ușor.

Se cunoaște în prezent rolul complexului major de histocompatibilitate în răspunsurile imunitare și în interacțiunile celulare. În cadrul acestui complex sînt cuprinse genele de histocompatibilitate HLA, genele răspunsului imunitar și genele anumitor constituenți ai sistemului complementului.

Antigenele HLA-A, B și C, prezente pe toate celulele nucleate, se determină cu ajutorul testelor de microcitotoxicitate, sau al consumului de complement după interacțiunea celulelor (în mod obișnuit limfocite), cu seruri de specificități multiple cunoscute, provenind în general de la femei multipare. Antigenele HLA-D și DR (prezente în mod esențial pe celulele B și pe macrofage) pot fi determinate respectiv prin reacția limfocitară mixtă cu ajutorul unei baterii de limfocite homozigote de tipaj, precum și cu ajutorul testului de microcitotoxicitate folosind ser de la femei multipare din care s-a îndepărtat activitatea anti-HLA-A, B și C prin adsorbție prealabilă pe plachete (acestea au antigene HLA-A, B și C dar nu au antigene DR). Cu ajutorul acestor teste este posibil nu numai să se prevadă compatibilitatea dar să se și controleze reușita transplantelor prin supravegherea apariției anticorpilor împotriva celulelor donatorului și a celulelor citolitice la receptor.

Mai multe boli apar mai adesea la purtătorii unor anumite antigene HLA, decît la cei care nu sînt purtători ai acestor antigene. În această categorie intră unele tulburări imunologice asociate cu prezența antigenului HLA-Dw3 (miastenia, dermatita herpetiformă, diabetul zaharat juvenil). Este probabil că acest nou domeniu de cercetare imunogenetică se va dezvolta în măsura în care existența acestor asocieri poate avea o valoare prognostică și poate să ne dea o imagine mai exactă a componentei genetice și etiologiei diferitelor boli.

Testele imunologice par deasemenea să fie utile în evaluarea și tratamentul bolnavilor cu neoplazii maligne. În afară de utilizarea lor, așa cum s-a

Scanned with OKEN Scanner

arătat mai sus, pentru clasificarea bolilor maligne primare ale sistemului imunitar, aceste teste permit să se facă o apreciere asupra: a) competenței răspunsului celular general la un bolnav, precum și asupra competenței specifice în ceea ce privește țesutul tumoral; b) capacitatea răspunsului imunitar al unui bolnav față de elementele constitutive ale tumorii, și c) prezența diferitelor substanțe asociate tumorilor. Aceste substanțe, care pot fi detectate cu ajutorul tehnicilor imunologice, pot fi secretate de tumoare și puse în libertate în fluidele extracelulare, sau pot fi sintetizate indirect de către bolnav ca răspuns la prezența tumorii. Acești markeri nu sînt foarte specifici, dar determinarea lor poate fi folosită ca un complement pentru diagnosticul, prognosticul, determinarea stadiului de evoluție, și al controlului terapeutic al persoanelor atinse de boli maligne.

7.2.2. BOLILE ALERGICE SAU DE HIPERSENSIBILITATE

Termenul de „alergie", introdus în 1906 de von Pirquet, desemna orice stare de reactivitate imună modificată prin contactul anterior cu un antigen. În prezent termenii de „alergie" și „hipersensibilitate" sînt considerați sinonimi pentru o categorie particulară de manifestări ale memoriei imunologice în care încărcarea cu antigen determină procese patologice la gazdă.

Stările de hipersensibilitate pot fi mediate de anticorpi — reacții imediate, sau de celule T — reacții întîrziate.

7.2.2.1. ALERGENELE

Antigenele exogene care determină reacții alergice, numite alergene, pot fi clasificate, în funcție de poarta de intrare în organism, în mai multe grupe.

Pneumalergene. Praful de casă, alergenul cel mai des implicat în diverse manifestări alergice, în deosebi cele respiratorii, este un antigen complex care conține adesea acarieni de tipul „Dermatophagoides", ce trăiesc în așternuturi și îmbrăcăminte, hrănindu-se cu fragmente de tegument uman. Urmează, în ordinea frecvenței, polenurile, care, după originea lor, intervin sezonier: în lunile martie-aprilie — polenurile de arbori; în lunile mai-iulie — gramineele; la sfîrșitul verii și toamna — în special compozeele. Mai amintim pulberile de plante textile, oleaginoase, tutun, etc. Mucegaiurile atmosferice sensibilizante sînt cel mai adesea paraziți sau saprofiți ai plantelor. Ele proliferează în condiții de căldură și umezeală fiind găsite în locuințele umede și puțin aerate. Printre ele se numără Penicillium, Aspergillus etc. Diverse alte produse de origine vegetală pot fi alergenice: fibrele de in, de bumbac și de iută, cerealele și făinile, praful de fîn și de paie, cafeaua, frunzele de ceai etc.

Alergenii de origine animală sînt deasemenea foarte numeroși și includ: scuame provenind de la animale (cai, vite, animale de casă), fire de păr (de pisică, iepure, șoarece etc.) pene din perne, dejecte de păsări, produse ale insectelor etc.

Trofoalergenele sînt constituite în cea mai mare parte din alimente vegetale sau animale, ca atare sau preparate, conservate cu diferite adausuri (condimente, coloranți etc.) și produșii lor de digestie incompletă. Astfel, laptele de vacă intervine prin lactalbumină și lactoglobulină, care sînt alergizante. Dintre acestea lactoglobulina, identică cu o globulină serică, poate determina reacții încrucișate cu carnea de vacă. Oul conține mai multe pro-

Scanned with OKEN Scanner

teine cu capacitate alergizantă, dintre care ovalbumina poate provoca o reacție încrucișată cu carnea de pasăre. Carnea, de orice proveniență, în special carnea de porc, poate determina reacții alergice. Peștele, moluștele și crustaceele au un mare potențial alergizant, provocînd uneori manifestări grave. Dintre cereale, gliadina din grîu și secară și proteinele din soia sînt cele mai puternic sensibilizante. Toate legumele, și în special cartoful, precum și toate fructele, în deosebi cele de culoare roșie (căpșuni, zmeură, fragi) pot determina manifestări alergice. Ele pot deasemenea constitui vehicule pentru mucegaiuri și levuri. Ciocolata, prin pulberea de cacao sau prin feculentele care i se adaugă, poate fi sensibilizantă.

Bioalergenele. Alergenele microbiene, în special cele din streptococ și stafilococ, ca și cele virale și parazitare, provin de la organisme infectante sau comensale capabile să inducă hipersensibilitate de tip întîrziat. Ele sînt cunoscute de multă vreme și pot să determine și manifestări alergice imediate (unele forme de eczemă, de urticarie, rinite alergice, astm etc.).

În ceea ce privește alergenii micotici, cum este tricophytina, ei pot determina sensibilizări de la nivelul unui focar cutanat, deseori discret clinic. Candida albicans, saprofit frecvent al mucoaselor digestive, respiratorii și genitale, sau de la nivelul leziunilor cutanate și mucoase, poate determina atît reacții de tip tardiv celular cît și reacții humorale.

Principalii alergeni parazitari provin de la helminți; cei care rămîn în intestin (teniile, botriocefalii) sensibilizează organismul prin produsele excretate sau prin produsele de degradare enzimatică. Paraziții care au o migrație larvară tisulară, cum este ascaridul, intră în contact mai strîns cu țesuturile gazdei și pot avea un rol mai puternic sensibilizant.

Alergenele medicamentoase. Medicamentele pot determina diferite tipuri de reacții alergice. Majoritatea medicamentelor, avînd greutate moleculară redusă, se comportă ca haptene; ele nu devin antigene complete decît prin formarea de complexe macromoleculare stabile cu proteine din organism, fie direct, fie după activare enzimatică sau metabolizare prealabilă.

Numai un număr redus de medicamente, cum sînt papaina, insulina și alte extracte de organe, serurile imune etc., sînt antigene complete, capabile să inducă direct sensibilizări.

Sensibilizarea la un medicament expune la reacții alergice față de substanțele înrudite, cum sînt de exemplu sensibilizările la procaină, acid aminosalicilic, sulfonamide, agenți hipoglicemianți, diuretice thiazidice, derivați fenothiazinici, etc. Apariția de sensibilizări încrucișate este condiționată de factori proprii gazdei.

Dintre medicamentele cu cea mai puternică capacitate alergizantă se remarcă: aspirina, penicilina, sulfonamidele, medicamentele antituberculoase, nitrofuranul, barbituricele, anticonvulsivantele, anestezicele locale, fenolftaleina, chinina și chinidina, iodul, bromul și derivații lor, extractele de organe, (ACTH, insulină), serurile și vaccinurile, tranchilizantele, medicamentele anti-tiroidiene, aminopirina etc.

Alergenele de contact. Studiile experimentale privind dermita alergică de contact la derivați ai nitrobenzenului, substanțe cu mare potențial sensibilizant, au arătat că aceste substanțe chimice sînt haptene care traversează cu ușurință tegumentele, cuplîndu-se cu proteine locale sau provenind din plasmă. În cazul unor substanțe organice (acid picric, sulfamide, penicilină, coloranții azoici etc.), care nu au această capacitate, intervin pro-

Scanned with OKEN Scanner

dușii lor de degradare metabolică cum ar fi, de exemplu, în cazul penicilinei derivații peniciloil, penicilinat, penicilamină, penamaldoil.

Substanțele fotosensibilizante (sulfonamidele, derivații fenothiazinici etc.) nu acționează decît pe zone de tegument expuse la lumină, prin produșii rezultați din fotodescompunere.

Alergenele de contact sînt foarte numeroase și variate: alergene vegetale, cum sînt sucurile de fructe și flori, seva unor arbori, detergenții și alte produse de curățat, cosmeticele, elemente ce intră în structura îmbrăcămintii (fibre, coloranți, apreturi, piele, metale, etc.).

În ceea ce privește produsele din mediul profesional, numărul lor este în permanentă creștere. Cele mai frecvente sensibilizări de contact sînt determinate de ciment, rășini și uleiuri industriale, decapanți, diverse metale etc.

Medicamentele aplicate topic, pe tegumente și mucoase, determină adesea hipersensibilizări de contact, cel mai frecvent fiind incriminate antibioticele, sulfamidele, anestezicele locale, antihistaminicele, conservantele din unele preparate topice etc. Sensibilizările medicamentoase de contact pot lua un caracter profesional la personalul medical.

Endoantigenele. Diferiți constituenți ai organismului prezintă determinanți antigenici specifici care pot da naștere la reacții alergice cînd pătrund în organismul altui individ. Astfel, de exemplu, antigenele care caracterizează grupele sanguine și se găsesc atît la nivelul hematiilor cît și în stare solubilă în secrețiile multor persoane sînt mucopeptide mari, cu greutate moleculară de peste 1 milion, puternic antigenice. Antigenele de histocompatibilitate sînt polipeptide cu greutate de 31,000, relativ stabile, asociate cu beta-2-microglobuline. Unii hormoni (insulina, ACTH, progesteronul, estradiolul etc.), produșii de metabolizare internă ai unor medicamente, ca și factorii eliberați în organism din focarele de infecție pot deasemenea să joace rol de antigene.

Unele structuri proprii pot suferi modificări, fie că este vorba de un proces de îmbătrînire, alterări produse de agenți infecțioși, sau modificări ale proteinelor care devin suportul unor haptene chimice. Pierzînd caracterul de self, aceste autoantigene vor induce reacții imune.

7.2.2.2. TIPURILE DE REACȚII ALERGICE

Reacțiile alergice au fost clasificate inițial în funcție de intervalul, scurt sau lung, care se scurge de la contactul cu antigenul pînă la apariția manifestărilor patologice, în două mari categorii:

— Reacții imediate, cu mecanism umoral, mediate de anticorpi, ce survin în cîteva minute pînă la cîteva ore de la contactul cu antigenul.

— Reacții întîrziate, mediate de limfocitele T, care apar la 24 de ore sau după un interval mai lung.

Efectele patologice ale fenomenelor alergice pot fi foarte variate, de la tulburări funcționale tranzitorii și reversibile, pînă la citoliză și necroză. Clasificarea propusă în 1933 de Coombs și Gell a creat un cadru pentru aceste fenomene. Schema originală a lui Coombs și Gell, care își păstrează și în prezent utilitatea, trebuie să rămînă deschisă la orice reevaluare sau modificare indicată de progresele realizate în cunoașterea mai profundă a patologiei imune.

Scanned with OKEN Scanner

După această schemă se definesc patru tipuri principale de reacţii alergice: tipul I, reacţii anafilactice; tipul II, reacţii citotoxice; tipul III, reacţii cu imunocomplexe; tipul IV, reacţii de hipersensibilitate întîrziată. Ulterior s-au adăugat: tipul de reacţii citotoxice mediate de celule şi dependente de anticorpi, reacţiile de activare sau inactivare a unor molecule biologic active, şi o categorie denumită de unii imunologi reacţia granulomatoasă.

Reacţiile anafilactice şi atopice (tipul I) mediate de anticorpi IgE se instalează rapid, uneori brutal, cu posibilitatea unui sfîrşit letal; de cele mai multe ori ameliorarea manifestărilor survine la fel de rapid ca şi debutul lor, fenomenele patologice retrocedînd fără să lase sechele tisulare.

Aceste reacţii au ca substrat vasodilataţia şi edemul consecutiv creşterii permeabilităţii capilare, la care se asociază, în proporţii variabile, contractura musculaturii netede. În acest tip de reacţii de hipersensibilitate sînt incluse unele forme de urticarie, unele alergii alimentare şi medicamentoase, reacţii la înţepături de insecte, reacţiile anafilactice sistemice şi manifestările atopice (astmul bronşic extrinsec, rinita alergică, dermatita atopică, etc.).

Aceste reacţii iau naştere prin interacţiunea antigenelor specifice cu anticorpii IgE la nivelul membranei mastocitelor şi bazofilelor, cu eliberarea consecutivă din aceste celule de mediatori ai inflamaţiei.

Alergenele care determină reacţii anafilactice sînt proteine, polizaharide şi diverse haptene, cel mai adesea medicamente şi produse de diagnostic, administrate pe orice cale. Anafilaxia sistemică, caracterizată prin colaps circulator, edem laringian şi bronhospasm, rară la om, poate fi provocată de înţepături de insecte, administrarea de seruri terapeutice, de penicilină, şi mai rar de alte alergene. Calea de administrare cu cele mai mari riscuri este cea intravenoasă, urmată de inhalarea alergenului dispersat sub formă de aerosoli. Administrarea intradermică, subcutanată sau intraperitoneală poate fi, de asemenea, urmată de reacţii sistemice, în general mai discrete, rareori fatale. Este posibil ca un contact prelungit al anumitor alergene cu suprafaţa mucoaselor sau a tegumentului să ducă la apariţia de hipersensibilizări imediate.

Expresia cutanată a hipersensibilităţii imediate apare la 2—15 minute după injectarea intradermică a alergenului la un individ sensibilizat, manifestîndu-se prin prurit, urmat de apariţia unei papule edematoase cu contur neregulat şi halou eritematos (aspect de papulă urticariană). Reacţia atinge intensitatea maximă la 10 minute, se mai menţine 10—20 de minute apoi dispare progresiv.

Imunoglobulinele E sînt sintetizate în principal la nivelul ţesutului limfatic din aparatul respirator şi tractul gastrointestinal. Amigdalele sînt deosebit de bogate în celule formatoare de imunoglobuline E. Acestea au o mare capacitate de a se fixa, la om şi la primatele superioare, la nivelul receptorilor Fc de pe suprafaţa bazofilelor circulante şi a mastocitelor perivasculare, producînd o sensibilizare pasivă a acestora. Bolile alergice reprezintă o încălcare a mecanismelor de imunosupresie care menţin în mod normal valorile IgE la un nivel redus. Reacţia imunoglobulinelor E cu alergenul specific la suprafaţa mastocitelor produce o modificare a conformaţiei membranei celulare care va declanşa eliminarea conţinutului granulelor citoplasmatice, bogate în substanţe vasoactive.

Scanned with OKEN Scanner

Bazofilele și mastocitele, celule esențiale în dezvoltarea reacțiilor anafilactice, prezintă unele caractere comune: granulații metacromatice, receptori de membrană pentru IgE, dar numeroase aspecte arată că aceste celule sînt totuși diferite. Mastocitele provin din țesutul conjunctiv embrionar și se localizează în jurul vaselor sanguine din tegument, în foliculii piloși, în tecile nervilor periferici, în meninge, în țesutul submucos al sistemului respirator și în intestinul subțire. Sînt capabile să dezvolte mitoze. Bazofilele sînt produse în măduva osoasă. Formele lor mature să găsesc în circulație și pot migra în țesuturi ca răspuns la stimulii chemotactici. În mod normal sînt puțin numeroase (0,5—1.0% din leucocite). Morfologic mastocitele sînt de dimensiuni mai mari decît bazofilele (10—30 mm față de 10—14 mm ∅), au nuclei nesegmentați, cu nucleoli, spre deosebire de bazofile care au nuclei bilobați cu o cromatină densă, lipsiți de nucleoli. La microscopul electronic granulele metacromatice ale bazofilelor apar ca formațiuni electrono-dense, cu diametru de 1.2 milimicroni legate de membrană, în timp ce granulele mastocitelor nu depășesc 0.1—0.4 milimicroni și au o structură cristalină; ele conțin heparan în timp ce granulațiile bazofilelor conțin heparină și condroitin-sulfat.

Pe plan funcțional cele două celule par să acționeze complementar. Din punct de vedere numeric se găsesc într-un raport invers proporțional care variază cu specia; la om și șoarece mastocitele sînt numeroase iar bazofilele rare. S-a sugerat că bazofilele, celule mature, incapabile să producă noi granule, au rolul de a acoperi zonele în care mastocitele sînt absente, în timp ce mastocitele, celule cu o viață lungă și cu capacitatea de a elabora noi granule, protejează față de invazia antigenelor (în special a celor parazitare) majoritatea țesuturilor. Pe suprafața acestor celule există receptori Fc specifici pentru IgE (circa 300, 000 pe celulă). Fixarea acestora la receptori se caracterizează printr-o afinitate pronunțată, ceea ce explică persistența sensibilizării cutanate timp de săptămîni după transferul pasiv. Semnalul care produce degranularea și eliberarea mediatorilor conținuți în granule, constă în cross-linkage-ul receptorilor specifici de membrană. În condiții fiziologice acesta se produce în prezența unor antigene destul de mari pentru a creia punți între receptorii Fc ai moleculelor de IgE. Același efect poate fi produs și de anticorpi anti-IgE, de fracțiunile C3a și C5a ale complementului, unele kinine, limfokine, și proteine bazice lizozomale derivate din neutrofile.

S-a demonstrat că stimularea imunologică a eliberării de mediatori produce modificări ale nucleotidelor ciclice intracelulare prin activarea adenilciclazei. Într-un prim timp survine o creștere rapidă a AMPc, urmată de o reducere importantă a concentrației sale cînd are loc eliberarea mediatorilor. Concentrația AMPc la nivelul granulelor constituie un factor important de reglare a eliberării de mediatori, alături de fluxul de calciu prin membranele celulare. Fenomenul se produce cu consum de energie. În cursul eliberării mediatorilor, mastocitele își schimbă morfologia; conținutul granulelor este transformat din starea cristalină pe care o prezenta (formă de stocare), într-o stare amorfă, masa lor fiind înconjurată de o aglomerare de filamente; numai aceste granule descarcă conținutul lor în afara celulelor, după ce membrana granulară a fuzionat cu membrana plasmatică celulară.

Eliberarea de mediatori din mastocite poate fi modulată de agenți exogeni care influențează concentrația nucleotidelor ciclice. Agenții care sti-

Scanned with OKEN Scanner

mulează adenilciclaza, și în consecință creșterea concentrației AMPc, cum sînt substanțele beta-adrenergice, histamina, prostaglandinele din seria E, fac să scadă eliberarea de mediatori. Invers, concentrațiile reduse de AMPc sau creșterea GMPc indusă de agenții alfa-adrenergici, de prostaglandinele din seria F, ca și stimulii colinergi, pot să crească eliberarea de mediatori.

Faza umorală a reacției de hipersensibilitate imediată care duce la modificarea permeabilității vasculare, este urmată de o fază celulară în care leucocitele din circulație, activate de factorii chemotactici, contribuie la reacția de apărare locală a gazdei în prezența anticorpilor și a factorilor complementului.

Acumularea tisulară de eozinofile și eozinofilia au fost observate de mult în variate manifestări alergice: astm bronșic, rinită alergică, reacții la medicamente, urticarie acută și alte reacții anafilactice. În cursul lor se eliberează substanțe chemotactice pentru eozinofile. Eozinofilele care se acumulează eliberează la rîndul lor o serie de substanțe (prostaglandine E1 și E2, histaminază, arylsulfatază) care inhibă degranularea mastocitelor, inactivează histamina și substanța lent reactivă a anafilaxiei. Proteina bazică majoră din granulele eozinofile poate fixa heparina eliberată de mastocite. Pe lîngă rolul protector antiparazitar, eozinofilele par să aibă efecte imunomodulatoare importante în reacțiile de hipersensibilitate imediată, îngrădind distrugerile tisulare. Incapacitatea de a controla intensitatea fazei umorale crează condițiile ce constituie substratul manifestărilor anafilactice.

Mediatorii hipersensibilității imediate. În prezent se cunosc numeroși mediatori ai hipersensibilității imediate. Unii dintre ei sînt preformați iar alții sînt sintetizați după activarea mastocitelor, a altor celule, sau provin din lichidul extracelular.

Cel mai important mediator al reacțiilor de hipersensibilitate imediată este histamina, formată prin decarboxilarea histidinei L.

Histamina exercită efecte biologice importante în numeroase țesuturi. La om s-au evidențiat două clase de receptori pentru histamină: receptorii H1, prezenți în mușchii netezi de la nivelul tractului gastrointestinal și aparatului respirator, care stimulează contracția, și cei din peretele vascular care produc o creștere a permeabilității, și receptorii H2 care stimulează secreția gastrică, cresc debitul cardiac, inhibă eliberarea mediatorilor din bazofile și inhibă funcțiile celulelor T. In vivo histamina produce dilatarea arteriolelor terminale și creșterea permeabilității venulelor prin contracția celulelor endoteliale și lărgirea spațiilor intercelulare prin care se extravazează plasma. Injectarea intradermică de histamină produce vasodilatație, prurit și apariția de papule urticariene. Un alt efect important al histaminei in vivo este reglarea reacțiilor determinate de complexele imune (tipul III). Erupția din boala serului poate fi suprimată la om cu antihistaminice active pe receptorii H1, care, prin blocarea acțiunii histaminei la nivelul venulelor, limitează depunerea complexelor imune preformate.

Factorii chemotactici. În cursul reacțiilor de hipersensibilitate imediată se eliberează variați factori chemotactici pentru eosinofile. Chimic aceștia sînt peptide cu masă moleculară redusă sau mijlocie, histamină și metaboliți oxidativi ai acidului arahidonic. Primele se găsesc preformate în plămînul uman și sînt eliberate în reacțiile dependente de IgE, ducînd la acumularea locală de eosinofile.

Scanned with OKEN Scanner

Factorul chemotactic al anafilaxiei pentru eozinofile (ECF-A) se găsește preformat în mastocite și bazofile. Sub acțiunea acestuia eozinofilele infiltrează uneori în număr mare reacțiile locale anafilactice. Ele conțin mai multe enzime capabile să degradeze mediatorii eliberați în cursul reacțiilor de hipersensibilitate imediată: arylsulfataza B care poate inactiva SRS-A, deaminoxidaza care poate dezamina oxidativ histamina, fosfolipaza D care inactivează factorul activator a trombocitelor. Reiese astfel că una din funcțiile eozinofilelor ar fi inhibarea reacțiilor alergice. S-a mai demonstrat că eozinofilele fagocitează complexele antigen-anticorp și distrug paraziții.

Peptidele cu masă moleculară intermediară sînt heterogene, caracterele lor fiind în prezent incomplet cunoscute.

Factori chemotactici cu masă moleculară mare au fost identificați în urticaria fizică, în urticaria cîștigată la frig, în urticaria solară și în cea colinergică. Acest tip de factor este chemotactic în mod preferențial pentru neutrofile.

Substanța lent reactivă a anafilaxiei (SRS-A) și leucotrienele. Se știa mai de mult timp că prostaglandinele și tromboxanii, care sînt, la rîndul lor, mediatori biologici puternici, sînt derivați din acidul arahidonic printr-un mecanism dependent de enzima ciclo-oxigenază. S-a descoperit deasemenea că acidul arahidonic poate fi transformat metabolic sub acțiunea lipoxigenazei într-o serie de substanțe cu activități biologice importante, una dintre acestea fiind substanța lent reactivă a anafilaxiei, a cărei activitate se instalează mai încet dar este persistentă. Aceasta este inactivată de atropină.

S-a dat acestor mediatori numele de leucotriene deoarece sînt produși de leucocite (bazofile, mastocite, neutrofile și macrofage) și conțin o trienă conjugată, moleculă cu trei duble legături separate între ele de cîte o legătură simplă. Se cunosc în prezent mai multe leucotriene, notate cu literele alfabetului de la A la E. Acestea au fost separate în subgrupe pe baza substratului de acizi grași din care se formează (LTA3, LTA4, sau LTA5). Indicația 3 arată că produsul derivă din acidul eicosatrienoic, 4 indică acidul eicosatetraenoic etc. Leucotriena B4, derivată din produsul intermediar instabil A4, are o activitate chemotactică puternică pentru polimorfonuclearele și mononuclearele de om și de șoarece. S-a putut stabili că leucotrienele LTC4 și LTD4 sînt constituenți chimici ai substanței lent reactive A, identificată ca leucotriena LTE4.

În afară de acestea, în anafilaxia omului intervin și alți mediatori ai reacțiilor de hipersensibilitate imediată. Dintre aceștia menționăm: factorul activator al trombocitelor, mediator eliberat din bazofile și din mastocitele tisulare, care stimulează eliberarea aminelor vasoactive din trombocite și determină agregarea acestora. Factorul activator al trombocitelor este deci un mediator produs de bazofile și mastocite, capabil să stimuleze eliberarea altor mediatori secundari din alte tipuri de celule.

Prostaglandinele sînt hidroxiacizi nesaturați care pot fi formați la nivelul țesuturilor mamiferelor, inclusiv în fragmentele de plămîn încărcate cu antigen. Formarea lor din acidul arahidonic este inițiată de cyclo-oxigenaze. Mastocitele umane produc prostaglandinele D2, El, E2 și F2 cu activitate biologică in vivo; PGE1 și PGE2 determină bronhodilatație la astmatici iar PGD2 și PGF2 produc bronhoconstricție.

Serotonina, sau 5-hidroxitriptamina, produsă prin decarboxilarea 5-hidroxitriptofanului, joacă un rol în anafilaxia pasivă a șoarecelui. Sero-

Scanned with OKEN Scanner

tonina nu este prezentă în mastocitele și bazofilele umane, dar se găsește în sistemul nervos central, în celulele enterocromafine ale intestinului și în trombocite. Serotonina nu poate produce constricție bronșică în plămînul uman in vitro sau atunci cînd este administrată prin aerosoli. Singurul rol al serotoninei în patologia umană pare să fie acela de a media accesele de vasodilatație și diaree care apar în sindromul carcinoid. Ca atare este puțin probabil ca serotonina să fie un mediator important al sensibilității anafilactice la om.

Mastocitele conțin enzime care au fost bine studiate la șoarece. Dintre acestea o chimază inițiază degranularea mastocitelor iar chimotripsina contribuie la apariția reacțiilor inflamatorii cutanate. Dintre hidrolazele prezente în granulele mastocitelor numai arylsulfataza A este eliberată în reacțiile de hipersensibilitate imediată. Arylsulfatazele A și B inactivează substanța lent reactivă iar activitatea exoglicozidazelor acide a fost asociată cu degradarea proteoglycanilor și a glicozaminoglycanilor și i se atribuie un rol în reparația tisulară.

Heparina care conferă caracterul metacromatic granulelor, cu o greutate moleculară de 60,000 la om, are activitate anticoagulantă. Funcția extracelulară a heparin-proteoglycanului pare să consiste în inhibarea sistemului clasic al complementului și formarea unei convertaze.

În anafilaxia omului intervin și o serie de mediatori adiționali, cum sînt anafilatoxinele derivate din fracțiunile 3 și 5 ale complementului în cursul activării sale, factorul Hagemann, cu rol în permeabilizarea capilarelor și în formarea kininelor. Interrelațiile sistemelor generatoare de kinine cu alte sisteme reglatoare cum este complementul, sistemul fibrinolitic, renină-angiotensină, prostaglandinele și aminele biogene nu sînt încă pe deplin înțelese. În ultimii ani s-a ajuns la concluzia că sistemele generatoare de kinine sînt asociate cu celule care au un rol important în dezvoltarea inflamației și a alergiei. Unul din aceste sisteme este corelat cu mastocitele și bazofilele circulante care eliberează kinine intra și extracelular printr-un mecanism dependent de IgE sau alți stimuli corespunzători.

Kininele sînt unii dintre cei mai puternici agenți biologic activi. Printre efectele lor se numără contracția mușchilor netezi (bronșici, intestinali, uterini), vasodilatația arteriolară cu scăderea tensiunii, vasoconstricția venulelor postcapilare și apariția eritemului, creșterea permeabilității membranelor și producerea de exsudate. Sistemul kininelore ste interesat în fazele inițiale ale coagulării la nivelul suprafețelor endoteliale lezate, în potențarea fibrinolizei și activarea complementului pe calea clasică. Kininele stimulează sinteza prostaglandinelor, în deosebi PGE2 și PGF2a.

Kininele sînt generate prin activarea substanțelor precursoare din plasmă sau din țesuturi (kininogene) sub acțiunea unor kininogenaze. Activitatea kininelor este reglată de kininaze, care le desfac în mici fragmente inactive. Mai intervin o serie de inhibitori naturali, inactivatorul fracțiunii Cl și alfa-macroglobulina pentru kalikreina plasmatică, afa-1-antitripsina pentru kalikreina glandulară.

În ceeace privește manifestările patologice corelate cu sistemele generatoare de kinine a fost evidențiat rolul kininelor în reacțiile de hipersensibilitate imediată. Concentrația lor plasmatică este crescută în angioedemul ereditar, cu scăderea inhibitorului Cl al kalikreinei și în atacul acut de astm. Implicarea lor în șocul anafilactic nu a fost încă stabilită cu siguranță.

Scanned with OKEN Scanner

Sub acțiunea mediatorilor farmacologici ai reacțiilor de hipersensibilitate imediată se produc modificări locale și generale caracteristice: contracția mușchilor netezi, creșterea permeabilității capilare cu dezvoltarea unui edem inflamator, creșterea secreției mucoaselor, colaps vascular. Acestea stau la baza unor manifestări clinice localizate la nivelul tegumentului, al aparatului respirator, al tractului gastrointestinal și al sistemului cardiovascular, izolat sau în diferite asocieri. Printre bolile de tip anafilactic se încadrează urticariile acute, edemul Quincke, astmul alergic, rinita alergică, boala fînului, dermatita atopică, etc.

Anafilaxia sistemică, manifestare gravă, rar întîlnită la om, se caracterizează printr-o simptomatologie complexă: dispnee determinată de bronhospasm sau de edemul mucoasei laringelui și bronhiilor, prurit și erupții cutanate variate (eritem, urticarie, edem angioneurotic), spasm intestinal însoțit de vomă sau diaree și șoc cardiovascular.

Reacțiile anafilactoide nu sînt de natură alergică deși sînt mediate tot de histamină, care este însă eliberată sub acțiunea directă a unor anumite substanțe: alimente, cum sînt moluștele, căpșunile, albușul de ou, care au un efect direct asupra mastocitelor, eliberînd histamina, unele medicamente cu aceleași proprietăți, cum sînt aspirina și salicilatul, care exacerbează astmul și urticaria.

Reacțiile anafilactoide pot apare după prima expunere la antigen.

Reacții atopice. Unele persoane, (între 10 și 20% din totalul populației) cu antecedente familiale alergice semnificative, sînt predispuse să dezvolte reacții de tip imediat prin sensibilizare spontană la o mare varietate de alergene din mediu (polenuri, praf, fungi, păr și pene, alimente, etc.). După ingerarea sau inhalarea unor cantități reduse din aceste alergene, care nu influențează indivizii normali, atopicii pot prezenta la scurt timp diferite manifestări patologice: rinită, astm, dermatită, prurigo, etc., uneori și reacții anafilactice.

Această predispoziție este transmisă genetic prin componente specializate ale genomului. Persoanele atopice prezintă o capacitate crescută de a sintetiza reagine și alți anticorpi față de o mare varietate de antigene naturale. Hiperreactivitatea reaginică poate fi transferată pasiv prin ser la nivelul tegumentului unor martori normali și al primatelor superioare. După un interval de cîteva ore, necesar pentru fixarea anticorpilor IgE, tegumentul sensibilizat pasiv va putea dezvolta o reacție pozitivă de tip imediat la alergenul specific, caracter care se menține mai multe săptămîni.

Reacții alergice de tip imediat, cu intensitate mai redusă, pot fi mediate și de unele imunoglobuline G heterotrope, transferul obținîndu-se în acest caz interspecific.

Faza tardivă a răspunsurilor imediate. S-a observat că reacțiile cutanate imediate sînt urmate, la persoanele care au titruri înalte de IgE, de manifestări tardive, caracterizate prin eritem, indurație și prurit, care apar la 2—4 ore după injectarea antigenului și dispar după 24 de ore. S-a putut demonstra că aceste reacții au asemănări cu reacțiile de complexe imune, sînt dependente de imunoglobulinele E și pot fi transferate pasiv. Inactivarea serului atopic la 56°C timp de 4 ore sau îndepărtarea IgE printr-un imunoabsorbant suprimă capacitatea de transferare pasivă atît a reacțiilor cutanate imediate cît și a celor tardive. Mediatorii și natura acestor reacții nu sînt încă cunoscute. Prin tehnica bulei de sucțiune s-a putut demonstra că în cursul reacțiilor

Scanned with OKEN Scanner

inițiale cutanate edematoase se formează factori care sînt răspunzători de reacțiile ce le urmează. Kalikreina are un rol secundar în acest tip de reacții. S-ar putea ca această formă de răspuns anafilactic să participe în unele erupții cutanate, aparent mediate de IgE, cum este dermatita atopică.

Imunoterapia în manifestările atopice. Hiposensibilizarea bolnavilor atopici este o metodă de tratament foarte controversată, prin care s-au obținut unele rezultate în manifestările respiratorii atopice, în hipersensibilitatea anafilactică determinată de înțepăturile de insecte etc., rezultate atribuite de unii specialiști efectului placebo.

Clinic imunoterapia poate fi definită ca administrarea alergenilor care au provocat hipersensibilizarea, în doze crescînde, pentru a ameliora manifestările patologice determinate de reexpunerea la aceste alergene. Imunologic este vorba de o manipulare a organismului cu scopul de a induce o stare de relativă toleranță față de un anumit antigen.

În cursul imunoterapiei se produc o serie de modificări imunologice: creșterea inițială a anticorpilor IgE, cu agravarea simptomatologiei clinice, este urmată de o scădere gradată a imunoglobulinelor E după tratamente îndelungate. Se produce deasemenea o creștere a anticorpilor IgG blocanți în ser și în secreții, creșterea imunoglobulinelor A secretorii, o reducere a reactivității bazofilelor și o modificare a rezultatelor obținute la unele teste practicate in vitro: scăderea transformării limfocitelor sub acțiunea antigenelor și a testelor cutanate sau respiratorii.

S-a considerat multă vreme că o hiposensibilizare eficace este dependentă de formarea de anticorpi IgG blocanți, care fixează alergenii împiedicînd reacția lor cu mastocitele sensibilizate. O explicație mai plauzibilă atribuie rolul principal efectului de stimulare a limfocitelor T supresoare care reglementează sinteza imunoglobulinelor E.

Dintre alergenele utilizate în hiposensibilizare cele mai bune rezultate s-au obținut cu pneumalergene. Imunoterapia nu este lipsită de efecte secundare, unele dintre ele grave. Administrarea de veninuri puternice de himenoptere s-a asociat cel mai des cu reacții anafilactice. Acestea pot să apară în absența oricărui semn premonitor, a oricărei reacții cutanate. S-au mai semnalat exacerbări ale simptomatologiei primitive, reacții de tip Arthus la locul de administrare a alergenului, manifestări de tipul bolii serului. Administrarea continuă, timp îndelungat, de proteine străine are capacitatea potențială de a induce complexe imune circulante și manifestări patologice. Aceste efecte secundare posibile impun o evaluare completă a stării bolnavului înainte de începerea tratamentului, care nu trebuie aplicat decît în cazurile în care alergenul determinant nu poate fi îndepărtat din mediu, iar celelalte metode de tratament nu au dat rezultate. Nu sînt luați în tratament bolnavii care prezintă boli autoimune.

Insuccesele imunoterapiei se datorează multor factori: diagnostic incorect, prezența în mediu a unor cantități mari de alergene, apariția unor noi sensibilizări, defecte metodologice.

Metodele de tratament care se propun în prezent au în vedere modificarea alergenelor în sensul reducerii capacității lor de sensibilizare (tratarea lor cu glutaraldehidă, denaturarea prin uree etc.). Unele din aceste antigene modificate activează diferențierea limfocitelor T în celule supresoare.

Administrarea de anticorpi specifici față de determinanții imunoglobulinelor E sau anticorpi anti-idiotipici poate preveni formarea de IgE specifice.

Scanned with OKEN Scanner

S-au făcut deasemenea numeroase încercări de a evita apariția reacțiilor adverse prin întîrzierea absorbției alergenului (cuplare cu tirozină etc.).

Efectele secundare sînt mai reduse în imunoterapia pe cale nazală, a cărui eficacitate a fost demonstrată în manifestările alergice respiratorii.

Reacțiile citotoxice sau citolitice (tipul II de hipersensibilitate imediată). Reacțiile citotoxice sînt produse de anticorpi specifici pentru antigene care se găsesc pe suprafața unor celule autologe fie ca elemente structurale ale lor fie ca grupări haptenice exogene adsorbite la nivelul membranei. Anticorpii, care sînt imunoglobuline M sau G, în reacția cu antigenul de pe suprafața membranei celulare, fixează și activează complementul, producînd distrugerea celulelor implicate. Cel mai frecvent sînt lezate prin reacții citotoxice celulele sanguine și endoteliul vascular. Acest tip de reacție intervine în boli alergice și autoimune. Un exemplu, este liza eritrocitelor de grup A sau B cînd vin în contact cu seruri anti-A sau anti-B în prezența complementului. Unele antigene medicamentoase au posibilitatea să se combine în mod stabil cu celule sanguine, de exemplu penicilinele cu hematii, amidopirina cu polinuclearele neutrofile, sedormidul cu trombocitele. Reacția acestor antigene cu anticorpii lor specifici în prezența complementului va duce la hemoliză, respectiv agranulocitoză sau trombopenie cu purpură. În același mod se produce liza eritrocitelor pe suprafața cărora s-au adsorbit polizaharide bacteriene cînd vin în contact cu anticorpii fixatori de complement spicifici pentru antigenele microbiene.

Astfel de reacții pot să aibă loc în tegument și contribuie la agravarea eczemelor. Flora microbiană bogată care se dezvoltă pe suprafața zemuindă a leziunilor eczematoase este o sursă bogată de antigene. Acestea pătrund în epiderm și se fixează pe membrana cheratinocitelor. Reacțiile antigen-anticorp care au loc la acest nivel, cu fixarea complementului, pot determina lezarea cheratinocitelor. Reacții citotoxice se pot produce și față de antigenele cutnate. Tegumentul poate fi afectat în mod secundar în cazul unor reacții citotoxice vasculaare. Diferite medicamente adsorbite la nivelul endoteliului vascular pot fi la originea acestui tip de reacții.

Reacții alergice produse prin complexe imune (tipul III de hipersensibilizare imediată). Reacțiile de tip Arthus, și alte manifestări patologice determinate de complexele imune intervin în procese alergice și autoimune localizate la nivelul oricărui țesut vascularizat.

Complexele imune (CI) formate prin interacțiunea unui antigen cu anticorpul corespunzător, sînt rezultatul firesc al oricărui răspuns imunologic, avînd rolul de a neutraliza și elimina substanțele antigenice străine. Persistența cronică a complexelor imune în organism indică ineficiența mecanismelor de îndepărtare a antigenelor. Uneori, în condiții favorizante, complexele imune se depun în pereții vaselor mici și în țesuturile perivasculare unde fixează și activează complementul determinînd reacții inflamatorii sistemice sau localizate la nivelul unui organ (glomerulonefrită, vascularite cutanate, sinovite etc.).

Complexele imune pot fi formate cu variate antigene străine (microbiene, virale, parazitare, medicamentoase etc.) sau cu antigene din țesuturile autologe (membrana bazală a vaselor, imunoglobuline agregate, componente nucleare, ADN etc.).

Infecțiile cronice și parazitările față de care răspunsul imun este adesea ineficace, pot genera complexe imune.

Scanned with OKEN Scanner

Formarea complexelor imune poate să aibă loc în circulaţie cu depunerea ulterioară în pereţii vaselor sanguine, cum se întîmplă în boala serului, sau la nivelul unui ţesut (reacţia Arthus) unde este inoculat sau eliberat antigenul (antigene microbiene, parazitare etc.). Eliminarea complexelor imune se realizează prin fagocitoză, macrofagele şi polinuclearele, prin receptorii lor Fc şi receptorii de complement putînd fixa şi fagocita complexele imune înainte sau după interacţiunea cu complementul. Complexele imune pot fi eliminate şi prin filtrare glomerulară atunci cînd sînt de dimensiuni reduse, formate în exces de antigen. Cele de la nivelul ţesuturilor sînt mai greu eliminate.

Complexele imune solubile de mici dimensiuni nu formează agregate sau precipitate voluminoase. Activitatea lor biologică depinde de dimensiunile lor, de afinitatea anticorpului pentru antigen şi de proporţia dintre cei doi reactanţi. Potenţialul patogenic cel mai puternic îl au complexele imune de dimensiuni mici formate la concentraţii neechivalente ale reactanţilor, în prezenţa unui exces moderat de antigen, complexe care sînt eliminate incomplet în timp ce complexele formate în prezenţa unui exces de anticorpi sînt îndepărtate mai repede.

Complexele imune rămase în circulaţie se vor depune în mod preferenţial în teritorii de stază cu tulburări de coagulare şi hemodinamică, accentuate de temperaturi scăzute, la nivelul unor vase în prealabil modificate, cu permeabilitate crescută, la diabetici şi la hiperponderali. Vasele afectate sînt mai susceptibile la o nouă lezare, reţin mai rapid complexele imune şi permit trecerea lor în ţesutul înconjurător. La acest nivel vor fixa şi activa complementul, eliberînd factori biologic-activi (C3a, C5a) care cresc permeabilitatea vasculară, favorizează agregarea trombocitelor şi eliberează amine vasoactive. Fracţiunile C5, C6 şi C7 eliberează, după activare, factori chemotactici pentru macrofage şi leucocite. Infiltratele celulare formate, fagocitează complexele imune şi eliberează enzime lizozomale (proteaze, hidrolaze) cu rol în extinderea fenomenelor inflamatorii şi necrotice. Se produce deasemenea o activare a coagulabilităţii sanguine, depunerea de fibrină şi apariţia unor produşi de fibrinoliză incompletă care contribuie la perpetuarea manifestărilor.

Crioglobulinele prezintă deasemenea un rol în patogenia leziunilor vasculare. La temperaturi scăzute crioproteinele formează precipitate care floculează reversibil la rece. Complexele imune precipitabile prin frig sînt implicate în patogenia sindromului Raynaud, în purpura vasculară, în tromboza vasculară progresivă cu gangrenă. S-au evidenţiat deasemenea în unele cazuri de boală a serului, asociate cu arterite, glomerulonefrită şi vascularite.

Boala cu complexe imune poate apărea ca o manifestare tranzitorie în cursul eliminării mai mult sau mai puţin rapide a antigenului cu ajutorul anticorpului. Cînd acest proces se prelungeşte, din cauza eficacităţii reduse a sistemului reticulo-endotelial al gazdei sau prin supraîncărcarea cu antigen, poate să survină o boală cronică cu complexe imune.

Boala serului este exemplul clasic de manifestare a reacţiei complexelor imune. Administrarea de seruri imune sau de medicamente care persistă în organism mai multe zile, induce formarea de anticorpi. Iniţial se formează complexe în exces de antigen care activează complementul şi determină variate manifestări: vasculariţă, artrită, limfadenopatie etc. Odată cu creşterea concentraţiei anticorpilor circulanţi se formează complexe imune în exces de anticorp care sînt eliminate iar manifestările clinice retrocedează. Medicamente ca penicilina, sulfonamidele, streptomicina, acidul paraaminosalicilic,

Scanned with OKEN Scanner

hidralazina, hormonii, enzimele etc., pot produce un sindrom clinic asemănător, alergia medicamentoasă fiind în prezent cea mai frecventă cauză a sindromului bolii serului. Haptenele cuplate cu proteine serice endogene care rămîn în circulație 9—12 zile au un rol important în acest tip de reacție. Anticorpii implicați în formarea complexelor imune sînt de tip IgG, mai rar IgM.

În afară de numeroasele forme de vascularită, complexele imune circulante mai pot fi evidențiate în lupusul eritematos sistemic, în artrita reumatoidă, dermatita herpetiformă, lepră, sifilis, în hepatită, asociată uneori cu vascularită, în mononucleoza infecțioasă, urticarie etc.

Arthus a descris în 1903, o reacție vasculonecrotică produsă experimental prin inoculare repetată de ser heterolog la iepurele hipersensibilizat. În faza de debut se produce în acest caz o constricție arteriolară urmată de endotelită balonizantă și acumulare de polinucleare și trombocite, cu trombozarea vaselor și modificări tisulare consecutive. Prin activitatea ei antiinflamatorie și anticoagulantă heparina reduce intensitatea procesului. Reacția de tip Arthus apare rareori la om după injectarea repetată a unui produs antigenic. Sînt manifestări mai discrete, precedate de un eritem persistent. Sensibilizarea din boala Arthus poate fi transferată la animale normale prin anticorpi precipitanți.

Reacțiile care apar la om după inoculare repetată intradermică sau intramusculară de antigene determină leziuni inflamatorii și necrotice asemănătoare cu boala experimentală la animal. Asemănările între tipul Arthus de vascularită experimentală și vascularita spontană umană indică că astfel de leziuni pot fi rezultatul depunerii locale de complexe imune.

Experimental s-au demonstrat și *alte tipuri de mecanisme imunologice mediate de anticorpi*, care intervin în variate boli autoimune. Astfel, anticorpii specifici față de diferite molecule biologice cu activități importante în organism, cum sînt enzimele, hormonii, receptorii de suprafață ai celulelor, prin interacțiunea cu antigenele respective pot să blocheze activitatea acestora sau să le elimine pe calea obișnuită a complexelor imune. Există de asemenea posibilitatea ca o astfel de reacție să aibă ca urmare un fenomen invers, cum este spre exemplu activarea hormonului stimulator al tiroidei, determinată de reacția receptorului său cu anticorpul specific. S-a demonstrat deasemenea că anticorpii din pemfigus, lipsiți de citotoxicitate directă, acționează după fixarea lor pe suprafața celulelor epidermice printr-un mecanism asemănător. Acesta constă în stimularea producerii de activator al plasminogenului și ca urmare creșterea locală de plasmină care, prin degradarea structurilor răspunzătoare de aderența celulară, determină acantoliză. Anticorpi specifici IgG sau IgM participă de asemenea la activitatea citotoxică a celulelor K (citotoxicitate dependentă de anticorpi).

Reacțiile de hipersensibilitate întîrziată (tipul IV). Manifestările hipersensibilizării întîrziate, mediate de limfocite T efectoare specifice, au mai fost numite și reacții celulare. Pe această cale organismul reacționează în mod obișnuit în răspunsurile imune din numeroase boli infecțioase, mai ales cele determinate de agenți patogeni care proliferează intracelular, în reacțiile cutanate întîrziate la proteinele microbiene purificate, în reacția de respingere a alogrefelor, în rezistența față de tumori și în dermatita alergică de contact.

Scanned with OKEN Scanner

Spre deosebire de manifestările alergice humorale, cele celulare survin după o perioadă de latență de mai multe zile dela contactul cu alergenul declanșant iar transferul lor pasiv la indivizi neimunizați se obține cu limfocite sau cu extracte ale acestora (factor de transfer), nu prin ser.

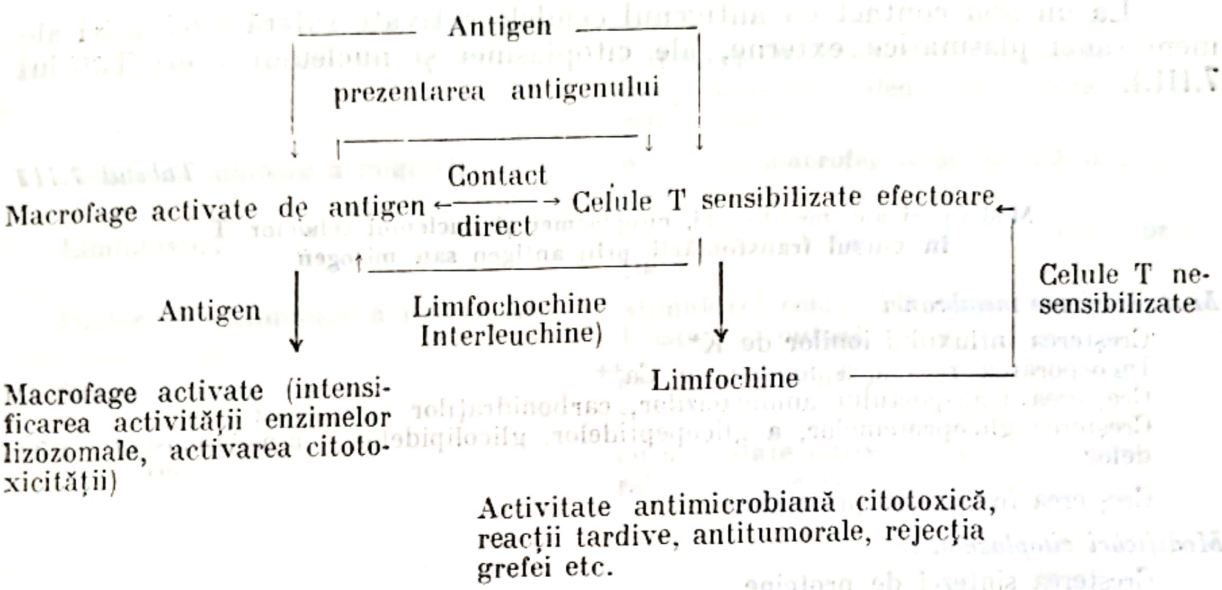


Fig. 7.3. — Reprezentare schematică a mecanismelor reacției imune mediate de celule.

Primele racții de acest tip care au fost studiate au fost hipersensibilizările microbiene și în special alergia tuberculinică (tipul IV de reacții alergice). Koch a observat din 1890 fenomenul care îi poartă numele: reacția inflamatorie violentă pe care o dezvoltă cobaii infectați cu bacili Koch după o nouă inoculare subcutanată.

În 1921 Zinsser a constatat că în tuberculoză imunitatea se asociază cu o stare de hipersensibilitate întîrziată, care poate fi pusă în evidență prin intradermoreacția la tuberculină. Aceasta se pozitivează lent, după aproximativ 10 ore, este maximă la 24—72 de ore și se menține mai mult de o săptămînă; are un aspect eritematos-indurat, rareori hemoragic, iar histologic se caracterizează printr-o acumulare masivă de celule mononucleate, limfocite și macrofage în jurul vaselor sanguine din derm și din țesut subcutanat. Reacțiile intens pozitive pot fi însoțite de manifestări sistemice, șocul tuberculinic, cu febră, prostrație, cefalee, greață, colaps, uneori exitus. Se mai pot observa reacții focale cu accentuarea leziunilor tuberculoase preexistente.

Reacții de hipersensibilizare tardivă au fost puse în evidență și în alte infecții microbiene, de ex. în infecții determinate de brucele, streptococi, bacili tifici etc., în viroze, în micoze și alte parazitoze, reacții ce pot persista ani de zile după vindecarea aparentă a bolii, fiind întreținute de prezența agentului patogen, într-o stare latentă, în organism.

Proteine denaturate, asociate cu un adjuvant sau conjugate cu o haptenă, pot deasemenea să inducă o sensibilizare întîrziată. Unele antigene tisulare pot declanșa astfel de răspunsuri cu manifestări citotoxice, cum apar în reacția de homografă și în unele boli autoimune.

Mecanismul hipersensibilității mediate de celule nu este atît de bine cunoscut ca cel mediat de anticorpi. S-a constatat că în prima etapă, la contac-

Scanned with OKEN Scanner

tul cu antigenul, nu sînt recunoscute decît un număr mic de limfocite T (0.001—0.1%) care prezintă receptori specifici, după stimularea antigenică limfocitele T specifice devenind de trei ori mai numeroase. Un contact scurt între antigenul specific și celulele sensibilizate este suficient pentru a iniția reacția de hipersensibilizare.

La un nou contact cu antigenul celulele activate suferă modificări ale membranei plasmatice externe, ale citoplasmei și nucleului (vezi Tabelul 7.III.).

Tabelul 7.III

Modificări ale membranei, citoplasmei și nucleului celulelor T în cursul transfomării prin antigen sau mitogen

Modificări ale membranei

Creșterea influxului ionilor de K^+
Incorporarea rapidă a ionilor de Ca^{++}
Creșterea transportului aminoacizilor, carbohidraților și nucleozidelor
Creșterea glicoproteinelor, a glicopeptidelor, glicolipidelor și a metabolismului lipidelor
Creșterea fosforilării proteinelor

Modificări citoplasmatice

Creșterea sintezei de proteine
Creșterea fosforilării proteinelor
Creșterea metabolismului carbohidraților
Creșterea activității enzimelor citoplasmatice
Producție de limfochine

Modificări nucleare

Creșterea metabolismului histonelor și a proteinelor acide
Creșterea acizilor nucleici ciclici AMP și GMP

Limfocitele T activate se divid și devin capabile să exercite o acțiune citotoxică directă (celule TK) față de celule-țintă parazitate, sau produc limfokine (celulele TD), agenți farmacologici proteici care pot declanșa un proces inflamator (vezi Tabelul 7.IV.).

Limfokinele atrag și reține în zona reacției leucocite și macrofage pe care le activează, proces foarte important în rezistența față de infecții, exercită efecte mitogene asupra limfocitelor, sînt citotoxice față de anumite celule și determină o reacție cutanată de tip tuberculinic. Cea mai mare parte a infiltratului din reacțiile întîrziate este constituit din macrofage și limfocite nespecifice care au fost mobilizate și activate de acești mediatori. Un număr mic de celule T activate de antigen produc o varietate de limfokine, printre care factori chemotactici, de transfer, mitogeni. Dacă factorii chemotactici atrag limfocitele nesensibilizate, factorul de transfer și cei de stimulare a mitozelor le transformă într-o stare echivalentă cu cea de celulă sensibilizată. Astfel de limfocite activate indirect pot prezenta toate activitățile limfocitelor sensibilizate de antigen (reactivitate cutanată în vivo, transformare blastică in vitro, proliferare clonală și eliberarea de limfokine), și pot atrage la rîndul lor alte celule nesensibilizate, macrofage și monocite, obținîndu-se astfel o amplificare importantă a reacției. Reacțiile foarte intense depășesc rolul lor protector, determinînd distrugeri tisulare și agravînd astfel evoluția bolilor infecțioase.

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 7.IV

Limfochine generate de celulele T activate

Limfochine	*Activitate*
Factor de transfer	activează alte limfocite aducîndu-le într-o stare echivalentă cu celulele sensibilizate
Factor de inhibare a migrării	activează macrofagele și inhibă migrarea lor
Limfotoxină	Omoară sau oprește creșterea celulelor țintă
Factorul de stimulare a mitozelor	stimulează celulele T spre transformare blastică și mitoză
Factori chemotactici	chemotaxie pentru eozinofile, neutrofile și limfocite
Interferoni	cu activitate antivirală și antitumorală; induc rejecția ARN-ului viral

Termenul de celule ucigașe naturale (NK = natural killer) caracterizează funcțional limfocitele capabile de activitate citotoxică spontană în vitro. Morfologic, aceste celule se prezintă ca limfocite mari cu granulații azurofile de diferite dimensiuni în citoplasmă. Sînt celule neaderente, nefagocitare, cu receptor Fc de suprafață. Ele par să reprezinte limfocite T incomplet maturizate. Sînt distribuite în organele limfoide, cu excepția timusului și a măduvei, în numeroase alte organe (plămîni, ficat etc.) și în sînge.

Rolul celulelor NK în homeostazia răspunsurilor imune și a hemopoezei, în rezistența antivirală, antitumorală, în reglarea limfocitelor B din ariile foliculare a fost demonstrat experimental. Ele au capacitatea de a recunoaște și distruge celulele alterate (infectate cu virusuri, neoplazice etc.), constituind baza unui mecanism imunosupresiv relativ primitiv. Structurile pe care le recunosc par să fie glicoproteine și glicolipide; celulele care prezintă o cantitate mare de acid sialic la suprafață sînt relativ rezistente la liză.

Pentru manifestarea citotoxicității este necesar un contact direct între celulele citotoxice și celulele țintă și eliberarea de factori citotoxici solubili. Activarea ciclului litic se află sub influența nucleotizilor ciclici celulari și este influențată de variați factori. Macrofagele, Limfocitele H și interleuchinele pe care le secretă ca și interferonul au rol activator. Prostaglandinele E_1, E_2, D_2, celulele supresoare ca și unii factori serici sînt inhibitori. O influență evidentă o exercită imunomodulatoarele.

Se știe în prezent că limfocitele mari granulare pot media atît citotoxicitatea naturală cît și citotoxicitatea dependentă de anticorpi; celulele rezistente la primul mecanism pot deveni sensibile la liză în prezența anticorpilor corespunzători, ce pot fi recunoscuți de receptorii FcIgG ai limfocitelor citotoxice.

Reacțiile de hipersensibilizare celulară sînt reglate prin substanțe biologic active, interleukinele.

Scanned with OKEN Scanner

Interleukina 1 (IE_1), polipeptid glucozat cu greutate moleculară de 15,000 D, este produsă de macrofage la semnalul markerului lor de suprafață Ia, care inițiază eliberarea de către celulele T a unui factor stimulator, interleukina 2, produsă mai ales de limfocitele T ajutătoare, purtătoare ale markerului OK T4 +. Interleukina 2 promovează expansiunea limfocitelor T activate în prealabil de antigen. Interleukina 2 inițiază deasemenea sinteza de interferon. La șoarece s-a putut stabili că nivelul interferonului este reglat de celulele Lyt-1 cu funcție ajutătoare, de inducere, iar o celulă supresoare Lyt 1+, 2+, 3+, inhibă eliberarea de mediatori solubili, inclusiv interleukină-2. Interferonul acționează asupra macrofagelor în repaus, întărind exprimarea markerului Ia și stimulînd astfel eliberarea de factori stimulatori ai coloniilor de limfocite T. Macrofagele activate de produsele limfocitelor T prezintă o activitate bactericidă nespecifică crescută și activitate antitumorală.

Macrofagele pot distruge celulele tumorale indiferent de originea și proprietățile lor (imunogenitate, rezistență la citostatice, potențial metastazic), proces care pare să aibă un caracter selectiv și este activat de interleuchine, interferon, muramil, BCG etc.

Celulele T pot transfera macrofagelor un stimul de „armare" antigen specific care se poate manifesta prin activitate citotoxică dependentă de anticorpi IgG, fixați prin markerii Fc de suprafață. Macrofagele activate cu mobilitate crescută, pot realiza contacte scurte, repetate cu celulele tumorale și lezarea lor, producînd o inhibiție a creșterii sau chiar distrugerea lor. Factorii solubili eliberați de macrofage (proteine citotoxice, interferon, factor tumoral citofilic necrotizant etc.) pot juca un rol major. Reducerea expresiei Ia la nivelul macrofagelor este mediată de prostaglandinele din seria E și de steroizi.

Reacții de hipersensibilitate întîrziată survin și după înțepături de insecte, reacția celulară precedînd apariția anticorpilor. Pe măsură ce bolnavul se sensibilizează mai intens, manifestările întîrziate sînt înlocuite cu manifestări anafilactice mediate de anticorpi, uneori cu caracter sistemic. Reacția celulară apare astfel ca o fază precoce a răspunsului imun, urmată de o fază umorală. Intensitatea acestor componente ale răspunsului imun variază în funcție de capacitatea individuală de a dezvolta diferite tipuri de reacții de hipersensibilizare, fiind condiționată de factori genetici și de diferite afecțiuni cîștigate care modifică funcționalitatea sistemului de celule imunocompetente.

Hipersensibilizarea de contact este indusă prin contactul repetat al tegumentului sau al mucoaselor cu diferite substanțe chimice simple, haptene, a căror pătrundere este favorizată de deshidratarea stratului cornos sub acțiunea detergenților, a solvenților, sau de umiditatea excesivă, de leziuni inflamatorii sau traumatice preexistente etc. Acționează ca sensibilizante de contact numai substanțele capabile să formeze complexe stabile cu proteinele de la nivelul tegumentului, devenind astfel antigene complete. Foto-alergia de contact este reacția indusă de o substanță care în forma ei obișnuită este tolerată, dar care devine alergenică datorită expunerii la o sursă de lumină. Alergenul activat de lumină poate induce formarea de limfocite activate, mai rar formarea de anticorpi. În general tegumentul expus la o sursă intensă de lumină devine mai susceptibil la stimuli alergenici.

Pentru inducerea sensibilizării de contact este necesară o perioadă de minimum 5 zile de la primul contact cu alergenul în condițiile unui drenaj limfatic normal către ganglionii limfatici regionali. Se cunosc rolul macrofa-

Scanned with OKEN Scanner

gelor și interacțiunea lor cu limfocitele în inițierea și controlul reacțiilor imune. Mai recent s-a demonstrat că celulele Langerhans din epiderm sînt cele care fixează în mod preferențial antigenele de contact. Aceste celule, asemănătoare cu macrofagele, ar fi sediul transformării haptenei în antigen complet, care ar avea loc în granule specializate, granulele Birbeck.

Celulele Langerhans, de origine mezenchimală, provenind din celulele mobile ale măduvei osoase care migrează în piele, fără să fie elemente rezidente, stabile ale epidermului, constitue o rețea celulară în straturile suprabazale, cu rare elemente în derm. Sînt celule dendritice ce pot fi recunoscute după structura lor morfologică caracteristică — granulele Bierbeck, și prin marker-ul lor histochimic, o adenozintrifosfatază membranară. Prin metode imunologice s-au identificat de asemenea, la nivelul membranei, receptori pentru imunoglobulinele G și pentru fracțiunea a 3-a a complementului ca și antigenele de suprafață Ia și T6. Sînt dotate cu dispozitivele imunologice necesare pentru prelucrarea și prezentarea antigenelor. Pot fi considerate celule imunocompetente indispensabile pentru inducerea, în corelație cu celulele epidermice, a unui răspuns imun cutanat primar, un avanpost al sectorului aferent al sistemului imun, necesar în activarea antigenică a limfocitelor T, cu rol în inducerea hipersensibilizării de contact, care nu are loc în lipsa acestor celule.

Asocierea haptenei cu grupările Ia de pe membrana celulelor Langerhans constituie semnalul „self alterat" care induce sensibilizarea specifică de contact. Aceasta are loc în tegument sau la nivelul ganglionilor limfatici care-și cresc considerabil greutatea.

Rolul ganglionilor tributari în sensibilizările de contact a fost demonstrat experimental. La acest nivel, în ariile paracorticale, are loc proliferarea primară a limfocitelor stimulate de antigen, cu formarea unei clone lărgite de celule specifice efectoare și celule cu memorie.

După 4—21 zile hipersensibilizarea de contact este dezvoltată, și, prin re-circularea limfocitelor cu memorie, se extinde la alte teritorii ale sistemului limfatic generalizîndu-se și putînd fi evidențiată prin teste epicutane în orice zonă pe tegument. La o nouă încărcare cu antigenul de contact limfocitele cu memorie, simultan cu procesul de transformare și înmulțire, eliberează o serie de produși proteici solubili — limfokine, cu efecte inflamatorii, vasoactive, citotoxice și de reglare (faza de declanșare a erupției). Ele pun în mișcare un mecanism de amplificare a inflamației constînd în recrutarea secundară a unor celule mononucleare și polinucleare din circulație, ce sînt reținute în zonele de aplicare a antigenului, constituind infiltratul caracteristic. Mai recent s-a evidențiat printre limfokine și un factor chemotactic pentru bazofile, capabil să adauge primei faze de hipersensibilizare celulară, o reacție cu bazofile ce eliberează mediatori vasoactivi. Vasodilatația consecutivă permite trecerea în dermul superficial a lichidului plasmatic bogat în proteine printre care și factori ai coagulării. Depozitele insolubile de fibrină ce se formează reținu cantități mari de lichid, luînd structura unui gel, răspunzător pentru edemul și indurația din dermatita de contact.

Expresia cutanată a hipersensibilității întîrziate. Sensibilitatea de contact poate fi demonstrată clinic prin teste epicutane care se pozitivează la 24—48 de ore. Administrarea intradermică a unui antigen la un individ sensibilizat va fi urmată de apariția unei reacții eritematoase și indurație progresivă, atingînd intensitatea maximă în 24—72 de ore. În reacțiile mai severe pot apare veziculație, hemoragie și necroză. La indivizii normali reacția dispare

Scanned with OKEN Scanner

în cîteva zile sau se menține mai multe săptămîni. Acest tip de reacție pare să stea la baza unor boli autoimune, a dermatitei alergice de contact și a răspunsurilor la infecții. Antigenele care provoacă reacțiile întîrziate sînt cel mai adesea proteine de diferite dimensiuni. În alergia de contact molecule simple se combină cu proteine din epiderm pentru a forma un imunogen.

Infiltratul celular al acestor reacții este constituit din macrofage și limfocite printre care numeroase celule TD. Un număr redus de celule sînt sensibilizate specific pentru antigenul determinant, majoritatea fiind activate în mod secundar. Numărul de celule mononucleare și neutrofile din infiltrat este proporțional cu intensitatea hipersensibilizării.

În unele reacții cutanate tardive se remarcă și prezența de bazofile, aspect asemănător cu hipersensibilitatea cutanată bazofilă, sau „fenomenul Jones-Mote" care este controlat de limfocite. În această formă de hipersensibilizare întîrziată nu se observă depunerea de cantități mari de fibrină. Durata acestui tip de hipersensibilitate este scurtă; pare să fie o fază de tranziție între hipersensibilitatea mediată de limfocite și formarea de anticorpi specifici, deoarece o nouă încărcare antigenică poate declanșa o reacție anafilactică sau de tip Arthus. Relația dintre limfocite și activitatea bazofilelor este evidențiată prin transferul pasiv asociat al hipersensibilității la bazofile și a celei întîrziate prin intermediul limfocitelor unui donator sensibilizat. Poate să fie indusă în același timp și o reacție sistemică, manifestată printr-un „rash" maculo-papulos care apare la șase ore și atinge o intensitate maximă la 18—24 de ore.

Reiese că dermatita alergică de contact are un mecanism patogenic complex în care se intrică și reacții umorale. Astfel unii bolnavi cu dermită de contact pot dezvolta reacții cutanate eritematoase la distanță care histologic prezintă asemănări cu boala serului și se datoresc probabil prezenței de complexe imune. În numeroase reacții prin hipersensibilizare de contact celulară se asociază după cîteva săptămîni o reacție umorală, fenomen explicabil prin interdependența limfocitelor T și B. Anticorpii formați cît și antigenul în exces pot exercita un rol tolerogen, inhibînd reacția celulară.

Reacția granulomatoasă. Unii autori mai descriu un alt tip de reacție, *reacția granulomatoasă*, întîlnită în unele infecții microbiene, în parazitoze, la corpuri străine, complexe imune etc. Din punct de vedere morfologic se caracterizează printr-un infiltrat cu diverse tipuri de macrofage: histiocite, celule epitelioide, celule gigante. Reacția granulomatoasă se dezvoltă ca răspuns la materiale insolubile sau greu digerabile, reprezentînd o hiperstimulare a macrofagelor, un efort neeficace de a digera materialul fagocitat.

7.2.2.3. EXPLORAREA BOLNAVILOR ALERGICI

În diagnosticul reacțiilor de hipersensibilitate imediată se urmărește, în primul rînd, stabilirea naturii alergice a manifestărilor clinice, apoi identificarea alergenelor determinante.

Ținînd seama de numărul mare de elemente care trebuie luate în considerație, anamneza este foarte importantă pentru orice evaluare clinică, cît și pentru alegerea investigațiilor care trebuie practicate.

Se cercetează antecedentele personale și familiale atopice și alte manifestări anafilactice. Asocierea mai multor manifestări de acest tip și caracterul lor intermitent constitue argumente pentru natura lor alergică. În acest caz

Scanned with OKEN Scanner

se încearcă corelarea simptomatologiei clinice cu anumite condiții și factori de mediu: influența sezonului rece și umed, factori geografici, efectul tratamentelor etc.

Cînd anamneza conduce la suspectarea unor alergene, responsabilitatea acestora trebuie confirmată prin practicarea de teste cutanate.

Testele cutanate pentru alergie. Aceste teste au drept scop reproducerea la nivel local a unei reacții alergice, cel mai adesea de tip imediat, prin introducerea în tegument a unei cantități foarte mici dintr-un extract alergenic a cărui implicare este suspectată. Avantajul acestor metode este de a permite efectuarea unui număr mare de testări cu diferite alergene in vivo într-un interval de timp scurt. Teste similare pot fi aplicate la nivelul conjunctivelor, al mucoasei nazale sau bronșice.

Testele cutanate pot fi completate prin metode in vitro: dozarea imunoglobulinelor specifice IgE cu ajutorul tehnicilor radioimune, studiul eliberării in vitro a histaminei din bazofile etc. Aceste metode sînt mai sensibile decît testele cutanate dar standardizarea lor nu este satisfăcătoare și alergenele utilizate sînt puțin stabile.

În practica clinică se folosesc mai multe tipuri de teste cutanate, asociate totdeauna cu teste martor care evaluează efectul solventului utilizat la prepararea alergenului.

Testele cutanate nu sînt lipsite de anumite riscuri; pentru a evita eventualele accidente (șoc anafilactic) trebuie respectate unele măsuri de precauție folosirea unor diluții foarte mari de alergen, asigurarea măsurilor de intervenție rapidă cu corticoizi, antihistaminice și adrenalină.

Indiferent de tipul de test folosit pot să apară două feluri de reacții: *reacția imediată*, care reflectă o alergie reaginică și care se instalează la cîteva minute pînă la o jumătate de oră după administrarea alergenului, manifestată prin papulă albă de edem, halo eritematos și prurit, și *reacția întîrziată*, care se manifestă la 48 de ore după testare, cu papulă eritematoasă infiltrată, și, uneori, cu veziculație epidermică. Acest al doilea tip de reacție poate să reflecte o imunitate mediată celular (tuberculinică).

În ceea ce privește antigenele utilizate, ele vor fi testate în prealabil pentru a verifica titrul și a stabili diluția cea mai potrivită.

În practica clinică se folosesc mai multe metode. Cutireacția von Pirquet se folosește pentru antigenele mai puțin purificate și pentru antigenele care, introduse direct intradermic, ar putea determina reacții severe. Cutireacția are un caracter superficial și constă în aplicarea unei picături de soluție de alergen pe suprafața anterioară a antebrațului și practicarea la acest nivel a unei scarificări sau înțepături superficiale prin stratul cornos (așa numitul „prick-test"). Reacția apare în 10—30 de minute, fiind caracterizată de edem și eritem, uneori însoțită de prurit. Metoda are riscuri minime de a declanșa reacții violente sistemice dar răspunsul este greu de apreciat cu exactitate.

Intradermoreacția (Mantoux) constă în injectarea în dermul superficial a unei cantități reduse (0,02—0,04 ml) de alergen în soluție sterilă pînă la obținerea unei papule cu un diametru de 3 mm. Din cauza riscului declanșării unor reacții severe, nu se practică decît în cazul în care testul de scarificare a rămas negativ și se folosește o diluție de 100—1 000 ori mai mare decît în cutireacție, ceea ce permite și sabilirea pragului de sensibilitate al bolnavului. Citirea reacției se face după 20 de minute și se consideră pozitivă dacă diametrul papulei este de minimum 7 mm, și dacă aceasta este înconjurată de un halo

Scanned with OKEN Scanner

eritematos. Reacția se însoțește foarte frecvent de prurit și poate prezenta diferite grade de intensitate; reacțiile cele mai intense depășesc diametrul de 2 cm și au un contur neregulat cu pseudopode.

Intradermoreacția este reproductibilă, permite stabilirea pragului de sensibilizare de la care se va proceda la hiposensibilizare, dar se va evita folosirea ei în cazul alergenelor periculoase, cum este penicilina. În general testele cutanate se interpretează mai dificil la indivizii care au dermografism pozitiv (cînd poate apare un răspuns fals pozitiv și la martor). Copiii și vîrstnicii prezintă reacții mai puțin intense. Testele cutanate pozitive, în afara unui context clinic semnificativ, nu au valoare. Testele cutanate la antigene alimentare sînt puțin concludente.

Testul epicutan se practică prin aplicarea pe fața anterioară a antebrațului sau pe spate a unei mici cantități din substanța de testat, sau, în cazul în care este vorba de un lichid, a unei mici bucăți de tifon impregnat în alergen, care se acoperă apoi cu leucoplast, ceea ce asigură contactul cu pielea pentru durata necesară a testării, care este de 48 de ore. Reacția pozitivă este de fapt reproducerea unei eczeme miniaturale de contact manifestată prin înroșirea tegumentului, apariția de vezicule și prurit. Trebue să se țină seama de faptul că pentru unele alergene durata aplicării trebuie să fie prelungită uneori pînă la 96 de ore, cum este cazul pentru streptomicină și novocaină, ca să se poată obține un test pozitiv.

Testul de provocare, practicat în special în cazurile la care se suspectează o sensibilizare dar la care rezultatul celorlalte teste a fost negativ, constă în declanșarea unei manifestări caracteristice la nivelul organului-țintă prin introducerea subcutanată a unei mici cantități de alergen. Se poate deasemenea folosi calea digestivă sau cea respiratorie.

În interpretarea acestor teste trebuie să se țină seama de falsele reacții pozitive sau negative care pot surveni la mulți dintre cei testați.

Falsele reacții pozitive sînt acele modificări cutanate care apar la orice persoană în condiții identice de aplicare a testelor, și care sînt determinate de iritația primară indusă de reactanții utilizați. Pe de altă parte pot apare și false reacții negative, în cazul în care durata expunerii nu a fost suficientă sau în cazurile în care testul nu reproduce întocmai condițiile reale în care alergenul este patogen (alcalinizarea tegumentelor, abraziune, asociere cu un alt alergen sau cu agenți fizici etc.).

Interpretarea rezultatelor testelor cutanate poate fi influențată de o serie de factori: variabilitatea reactivilor utilizați, reacția la solventul folosit, efectul preparatelor terapeutice (în special corticoizi și antihistaminice) administrate bolnavilor în prealabil, sediul aplicării testului, distanța dintre punctele de aplicare (minimum 5 cm), starea tegumentelor (grad de umiditate, prezența edemului etc.) ritmul circadian, ciclul menstrual etc.

Prezența unui test pozitiv nu conferă o certitudine absolută că simptomele se datorează alergenului testat. Între 6 și 10% din persoanele normale pot să dezvolte reacții cutanate pozitive inexplicabile. Pe de altă parte, în cazul bolnavilor cu adevărat sensibilizați, cu cît diluția folosită este mai mare cu atît este mai probabilă sensibilizarea.

Testele cutanate pentru reactivitatea întîrziată sînt adesea utilizate pentru a evalua starea imunității celulare a bolnavilor. Un răspuns cutanat pozitiv confirmă integritatea mecanismelor aferente, centrale și aferente ale răspunsului imun, ca și capacitatea de răspuns inflamator nespecific.

Scanned with OKEN Scanner

Testele cutanate pentru hipersensibilitatea întîrziată permit să se stabilească existența unei hipo- sau a unei anergii.

Teste care explorează răspunsul inflamator nespecific. Se folosește o soluție (10 mg/ml) de lauryl-sulfat de sodiu aplicată sub un pansament ocluziv pe fața anterioară a antebrațului. Reacția se citește după 48 de ore și este considerată pozitivă dacă apare eritem și induratia tegumentului.

Testul cutanat la antigene de rapel este sensibil, precis și permite folosirea unor diluții progresive de tuberculină, candidină sau antigen urlian, histoplasmină, Aspergillus etc., aplicate intradermic.

Testul cutanat cu dinitroclorbenzen are avantajul de a explora toate etapele răspunsului imun, dar presupune o sensibilizare prealabilă care se realizează prin aplicarea pe antebraț a unei cantități de 0,2 ml dintr-o soluție de 10 mg/ml de DNCB. După 14—21 zile se aplică o cantitate de 100 ori mai mică din același reactiv, în aceeași zonă a tegumentului și citirea răspunsului se face după 48—96 ore de la aplicare.

Testul cutanat cu fitohemaglutinină A se folosește tot pentru a evalua starea imunitară a bolnavilor. Acest test, spre deosebire de testul cu DNCB, nu necesită sensibilizare prealabilă. Testul este negativ la un procent important de persoane anergice (în special canceroși) și are rol în evaluarea prognostică a acestor bolnavi.

Teste in vitro. Scopul acestor teste este de a confirma existența terenului alergic, mai exact, a celui atopic. Ele sînt deasemenea utilizate pentru identificarea alergenului cauzal.

Nu toți bolnavii cu teren atopic au manifestări clinice sugestive, iar, pe de altă parte, se cunosc numeroase cazuri de manifestări anafilactice (șoc la medicamente, înțepături de insecte) la care nu se poate confirma existența unui teren atopic.

Unul din elementele care sprijină noțiunea de teren atopic este *hipereozinofilia.* Efectuarea unei formule leucocitare este insuficientă pentru a stabili existența hipereozinofiliei, și este necesar să se facă numărători în cameră pentru a determina numărul absolut de eosinofile, valorile minime semnificative fiind considerate cele care depășesc 400 de elemente pe mmc. Cercetarea eozinofilelor la nivelul mucoaselor are o valoare deosebită pentru cazurile de alergie respiratorie, în special la copil, la care hipereozinofilia în secrețiile nazală și faringiană este prezentă în 20—30% din cazuri. Deasemenea, numărul eozinofilelor poate depăși 20% din totalul celulelor ce se găsesc în lichidul de lavaj bronșic, dacă factorul determinant este un alergen, spre deosebire de secrețiile provocate de infecțiile bacteriene în care predomină polinuclearele neutrofile.

Modificările serice induse de histamină au dus la elaborarea și practicarea unui număr de teste:

Determinarea factorului histaminoprotector se efectuează pe cobai, la care injectarea de ser uman conferă protecție față de șocul provocat prin inhalarea aerosolilor de histamină. Protecția conferită de injectarea a 2 ml de ser se prelungește o perioadă de cel puțin 28 de zile. Puterea de protecție împotriva histaminei sugerează existența unui mecansim de rezistență naturală împotriva anumitor efecte ale acestei substanțe; s-a observat că acest factor este absent în serul persoanelor alergice.

Puterea histaminopexică a serului uman se determină prin evaluarea capacității serului uman de a reduce activitatea unei soluții de histamină la

Scanned with OKEN Scanner

nivelul ileonului izolat de cobai. Serul normal reduce efectul histaminei în proporție de aproximativ 30% în timp ce serul persoanelor alergice nu are nici un efect reducător, sau acesta este neglijabil. Aparent este vorba de un fenomen de competiție între histamină și o proteină serică la nivelul receptorilor superficiali ai fibrelor musculare netede.

Aglutinarea latexului histaminat este un test de aglutinare pasivă prin care se pune în evidență capacitatea serului uman normal de a aglutina particule de latex-polistyren încărcate cu histamină în anumite condiții de pH. Puterea aglutinantă a serului se menține și la diluții de 1/640, aproximativ 85% din totalul populației normale avînd această capacitate. Negativarea reacției, sau reducerea titrului sub 1/80 este semnificativă la persoanele cu manifestări atopice. Aproximativ 80% din bolnavii cu dermatită atopică și 85% din cazurile de astm infantil au un răspuns negativ, ceea ce reflectă implicarea mecanismelor anafilactice în aceste afecțiuni. Titrul serului este mai ridicat după tratamentele cu corticoizi, după administrarea de gamaglobuline standard și după hiposensibilizări specifice.

Dozarea imunoglobulinelor E din ser ridică unele probleme tehnice din cauza cantității foarte reduse în care se găsesc în mod normal. Toate metodele care se folosesc în prezent utilizează markeri radioactivi sau enzimatici pentru a pune în evidență reacțiile IgE-anti-IgE. Serurile necesare se obțin cu dificultate și trebuie să fie lipsite de anticorpi anti-lanț ușor. Rezultatele se exprimă în unități internaționale, fiecare unitate corespunzînd unei cantități de 2.4 nanograme de gamaglobulină IgE.

Metodele bazate pe imunodifuzia radială. În cazul în care se folosește metoda Mancini, serul anti IgE marcat cu iod radioactiv este inclus în geloză iar serul de cercetat este distribuit în godeurile tăiate în același mediu. Inelele de precipitare vor fi evidențiate prin autoradiografie, după îndepărtarea excesului de antiser marcat. Alte metode folosesc imunodifuzia obișnuită în plăci cu agaroză, care conține ser de oaie anti IgE umană, precipitarea fiind evidențiată cu ser de iepure anti-globuline de oaie, marcat cu iod radioactiv sau cu izotiocianat de fluoresceină. Aceste metode permit dozarea unor cantități de IgE care variază de la 10 la 4 000 unități.

Metode radioimunologice prin competiție (metoda cu dublu anticorp, cu bromacetilceluloză, testul cu radioimunosorbent etc.). Aceste metode sînt foarte sensibile, capabile să detecteze chiar și o singură unitate internațională de IgE. Sînt însă tehnici complexe, care folosesc ser anti-IgE în soluție sau fixat pe suporturi solide (particule de bromacetilceluloză, de sefadex, disc de celuloză). Concentrația de IgE în serul de testat se măsoară prin capacitatea de a intra în competiție cu o cantitate cunoscută de IgE marcată cu iod radioactiv.

Metode imunoenzimologice. În aceste metode, pentru marcarea IgE, iodul radioactiv este înlocuit cu o enzimă (fosfatază alcalină, glucozo-oxidază, galactozidază) iar citirea reacției se face spectrofotometric, după interacțiunea enzimei cu substratul său specific. Intensitatea reacției enzimatice reflectă cantitatea de IgE, prezentă în ser.

Interpretarea concentrației de IgE din ser. Compararea, cu ajutorul metodelor enumerate mai sus, a unei populații presupuse a fi normale cu o populație de subiecți alergici a permis să se pună în evidență diferențe semnificative în ceea ce privește concentrația imunoglobulinelor E.

Scanned with OKEN Scanner

Alte cauze care pot determina o creștere a IgE din ser în afara celor alergice, sînt parazitozele, unele sindroame nefrotice, purpura reumatoidă, hemosideroza pulmonară idiopatică în puseu acut, boala Hodgkin, sarcoidoza și sindromul Wiskott-Aldrich.

Nu se poate totuși afirma cu certitudine că un bolnav la care dozarea imunoglobulinelor E din ser demonstrează o creștere semnificativă a acestora are o hipersensibilizare de tip I. Riscul de eroare este datorat, pe de-o parte, lipsei de precizie a limitelor normale, iar pe de altă parte proprietăților citotrope ale imunoglobulinelor E. Acestea se găsesc în circulație un timp relativ scurt, atît din cauza duratei lor de viață scurtă cît și din cauza capacității lor de a se fixa pe celule. Dozarea lor în ser nu face deci decît să determine faza dintre momentul sintezei și fixarea pe celule, concentrația serică fiind influențată atît de stimularea sintezei de către factori alergenici cît și de saturarea bazofilelor și mastocitelor care nu pot fixa decît un număr limitat de molecule de IgE. Un bolnav alergic poate să prezinte valori normale de IgE circulantă dacă nu este stimulat de alergenele sensibilizante. Valori normale de IgE seric se vor constata și la acei subiecți alergici care au un număr suficient de mare de mastocite disponibile pentru a fixa moleculele de IgE.

Pe de altă parte, există și cazul unor persoane absolut normale la care determinarea de imunoglobuline E în ser pune în evidență o concentrație deasupra limitelor normale în absența oricăror cauze evidente. Kiturile comercializate, utilizate în testarea IgE din ser, menționează limite (determinate pe baza mediei geometrice și a deviației standard) care variază cu vîrsta, de la 0,9 UI/ml la naștere la 115,3 UI/ml la vîrsta de 10 ani, după care scad progresiv pentru a atinge la adult valori în jurul a 40 UI/ml. După vîrsta de 60 de ani aceste valori continuă să se reducă.

Un alt element care face interpretarea rezultatelor dificilă este marea deosebire dintre valorile medii citate ca fiind normale cu una sau alta dintre metode. Este posibil ca factori geografici, sau alți factori de mediu din diferite zone să determine modificări semnificative ale valorilor IgE din ser.

Considerînd toate rezervele menționate anterior cu privire la semnificația determinărilor de IgE, probabilitatea ca persoana investigată să aibe cu adevărat o atopie poate fi acceptată doar dacă valorile IgE serice depășesc 250 UI/ml la adult. Se recomandă să se facă determinări în paralel și la martori pentru a reduce riscul erorilor.

Modificările reactivității bazofilelor. Degranularea bazofilelor circulante se poate realiza atît cu ajutorul unui ser anti-IgE cît și prin prezența alergenului specific pentru IgE fixate pe bazofile. În anumite condiții, liberarea din bazofile a histaminei este mult mai redusă în cazul persoanelor normale decît la alergici atunci cînd se administrează un ser anti-IgE ceea ce sugerează că factorii imunologici au o putere mai mare de a provoca degranularea bazofilelor la bolnavii cu alergii decît la persoanele normale.

Teste pentru identificarea alergenelor. Identificarea alergenelor ridică probleme tehnice deosebite deoarece presupune metode de mare exactitate, avînd în vedere consecințele pe care le au pentru tratament.

Testele care au fost elaborate pentru identificarea alergenelor sînt numeroase și se adresează atît aspectului celular cît și celui humoral al răspunsului imun.

Scanned with OKEN Scanner

Testele celulare interesează limfocitele purtătoare ale memoriei imunologice (testul de transformare blastică și testul rozetelor), sau se pot adresa în mod specific celulelor efectoare ale imunității mediate celular (testele de migrare).

Diferitele metode de studiu al anticorpilor se adresează aspectelor humorale ale hipersensibilității.

Testele limfocitare de sensibilizare. Testul de transformare blastică a limfocitelor se bazează pe capacitatea unei subpopulații limfocitare a subiectului sensibilizat de a recunoaște antigenul specific care a determinat sensibilizarea. Recunoașterea declanșează transformarea blastică a limfocitelor (creșterea dimensiunilor celulelor, bazofilia citoplasmei, mărirea de volum a nucleului și apariția de nucleoli, cromatină nucleară reticulată, stimulare intensă a sintezei de proteine cu încorporare sporită a precursorilor necesari).

Evaluarea testului se face pe culturi de limfocite, puse în prezența antigenului, după procentul de limfoblaști, sau se măsoară încorporarea în cultură a unui precursor radiomarcat, cum este thimidina tritiată.

Rezultatele obținute în prezența antigenului se compară cu cele observate în absența acestuia, precum și cu cele induse de un mitogen nespecific (fitohemaglutinina). Rezultatele depind în mare măsură de condițiile tehnice, recomandîndu-se să se calculeze media pe mai multe culturi.

Testul rozetelor se bazează pe capacitatea unor limfocite care posedă structuri de suprafață specifice de a fixa eritrocite învelite cu antigenul corespunzător. Mai multe eritrocite (minimum cinci) care se fixează în acest fel de un limfocit formează o imagine care sugerează petalele unei roze. Numărul de rozete format trebuie să fie semnificativ mai mare decît cel al rozetelor ce pot lua naștere în mod spontan. Numărul limfocitelor din sîngele circulant capabile să formeze rozete corespunzătoare unui anumit antigen fiind foarte redus iar tehnica de lucru complicată, testul are aplicabilitate redusă.

Testele de inhibare a migrației. Rich și Lewis au demonstrat că celulele sensibilizate prezintă o motilitate redusă in vitro în prezența antigenului și eliberează factori inhibanți în soluție.

Inhibarea migrației macrofagelor (obținute din peritoneul cobaiului) urmărește evaluarea capacității de deplasare a acestor celule de la nivelul unui tub capilar în mediul de cultură, introdus într-o cameră de migrare. Migrarea este inhibată dacă în mediul de cultură se introduce supernatant dintr-o cultură de limfocite sensibilizate și antigenul corespunzător. Răspunsul pozitiv (inhibarea migrării macrofagelor) indică o reacție de sensibilizare celulară cu eliberarea de limfochine inhibitoare ale migrării macrofagelor.

Inhibarea migrării leucocitelor se bazează pe un principiu similar. În acest test se folosesc leucocite circulante iar antigenul se introduce direct în camera de migrare. Evaluarea răspunsului se face tot prin măsurarea ariei de migrare, inhibarea migrării leucocitelor fiind strîns corelată cu hipersensibilitatea celulară și mediată de un factor limfocitar specific.

Testele celulare trebuie efectuate în condiții perfect sterile. Antigenul se va testa în prealabil (într-o gamă de diluții) asupra unei populații de limfocite-martor pentru a identifica eventuale efecte inhibitoare sau stimulatoare nespecifice.

Scanned with OKEN Scanner

Interpretarea rezultatelor obținute prin aceste teste nu se poate face decît în contextul unor investigații imunologice complexe.

Studiul anticorpilor specifici pentru alergen

Anticorpi exclusiv circulanți. Aglutinarea pasivă se bazează pe fixarea la nivelul suprafeței unor celule sau a unor particule inerte a antigenului pentru care se caută anticorpul specific. Unele metode care folosesau hematii tratate cu acid tanic pun în evidență în special anticorpi blocanți (IgG). Tehnica care folosește penicilină (cu fixare spontană pe membranele hematiilor) se utilizează pentru detectarea anticorpilor anti-penicilină, de tip IgG sau IgM.

Anticorpii citotoxici se determină în cazurile de hipersensibilitate de tipul II, în special în cazurile de citopenii provocate de medicamente.

Trombocitopeniile pot fi explorate prin studii asupra procesului de retracție a cheagului, prin teste de sedimentare a trombocitelor, de liză plachetară sau de aglutinare, prin tehnici de fixare a complementului sau de precipitare.

În anemiile hemolitice se cercetează anticorpii care aglutinează hematiile legate de substanța medicamentoasă, preferîndu-se aplicarea testului Coombs.

Cercetarea leucoaglutininelor și a anticorpilor citotoxici în prezența medicamentului este indicată în agranulocitoză.

Cercetarea anticorpilor precipitanți se poate face cu ajutorul metodelor de imunodifuzie bi-dimensională sau de imunelectroforeză.

Anticorpii citotropi, imunoglobuline E și în mai mică măsură IgG, se găsesc fixate pe membranele celulare (bazofile, mastocite) dar se pot găsi și în ser în intervalul scurt dintre sinteza lor și fixarea pe celule. Ei pot fi evidențiați prin metode citologice de degranulare a bazofilelor sau a mastocitelor în prezența antigenului.

Anafilaxia pasivă in vitro urmărește să evidențieze fixarea pasivă a IgE serice la nivelul mastocitelor tisulare de om sau de primate cu eliberarea de histamină, ca urmare a contactului cu antigenul specific.

Testul cu radioalergosorbant (RAST) constă în fixarea alergenului pe un disc de celuloză care apoi pus în contact cu serul de studiat, ceea ce permite o reacție între alergen și imunoglobulinele E specifice, cînd acestea sînt prezente. Complexul format pe suportul celulozic este tratat cu ser anti-IgE radioactiv și, după îndepărtarea antiserului în exces, se măsoară radioactivitatea reziduală care este proporțională cu numărul de molecule de anticorp fixate pe suportul celulozic. Metoda nu este foarte precisă fiind influențată de variați factori.

Metode biochimice. Liberarea histaminei este o metodă mai complexă dar mai precisă de evaluare a degranulării induse imunologic. Antigenul este pus în contact cu leucocite spălate sau cu sînge total, histamina liberată în supernatant fiind dozată după incubarea cu antigenul și centrifugare. Măsurătorile se fac spectrometric, metoda permițînd studiul atît al factorilor inhibitori cît și al celor activatori ai degranulării bazofilelor.

Alte teste in vitro. Studiul complexelor imune circulante se poate efectua prin mai multe metode: ultracentrifugare analitică, activarea liberării histaminei pe plămînul izolat de cobai, crioprecipitare, fixarea diferitelor fracțiuni de complement, precipitare cu polietilenglicol etc. Complexele imune sînt implicate în hipersensibilitatea de tip III și izolarea lor ar putea permite,

Scanned with OKEN Scanner

teoretic, caracterizarea anticorpului și a antigenului corespunzător, lucru foarte dificil chiar în cazurile în care antigenul este cunoscut.

Metodele cel mai frecvent folosite în prezent sînt cele bazate pe fixarea compușilor din complexul complementului, mai ales Clq și C4, cu ajutorul cărora complexele imune pot fi precipitate sau care pot fi marcate pentru a măsura cantitatea fixată pe complexul imun.

Aceste tehnici se aplică în studiul bolilor caracterizate de prezența complexelor imune (lupus eritematos diseminat, poliartrită reumatoidă, hepatita cronică activă, glomerulonefrite acute sau cronice etc.). Între 2 și 5% din persoanele normale, iar după vîrsta de 70 de ani, aproape 20% din indivizi prezintă astfel de complexe.

Studiul complementului este util în cursul bolilor cu complexe imune circulante și în fenomenele de tipul bolii serului, în care se poate demonstra, cu ajutorul tehnicilor de hemoliză sau de imunodifuzie în geloză o scădere fie a complementului total fie a fracțiunilor C3 sau C4. Diagnosticul edemului angioneurotic ereditar se bazează pe teste care explorează și complexul complementului.

În general în investigarea bolnavilor alergici trebuie să se aibă în vedere că pozitivitatea unui singur test nu permite să se afirme că este vorba de un anumit tip de hipersensibilitate. Examenul clinic este un element decisiv în stabilirea diagnosticului, testele menționate contribuind, în cazul în care sînt pozitive, la confirmarea lui.

În nici un caz un test negativ nu permite să se excludă existența unei hipersensibilizări care este suspectată din punct de vedere clinic. Falsa negativitate a unui test celular poate fi datorită unei prezentări neadecvate a antigenului, care nu este recunoscut de celulele imunocompetente, sau unei concentrații prea mici sau prea mari. În cazul anticorpilor o falsă negativitate poate fi legată de antecedente recente de accident clinic sau de fixarea pe celule a anticorpilor citotropi.

Testele celulare reflectă, atunci cînd sînt pozitive, un răspuns imunitar față de un antigen, dar acest fenomen este în mare măsură normal și sensibilizarea respectivă nu este în mod obligatoriu patologică. Aproape 20% din populație are teste pozitive la penicilină, deși majoritatea suportă bine administrarea acesteia. La numeroase persoane se poate pune în evidență prezența unor imunoglobuline E specifice pentru polenuri, pulberi, acarieni, veninuri de insecte, deși cei testați nu prezintă simptome în prezența alergenelor specifice. Administrarea de medicamente poate fi urmată de pozitivarea unor teste celulare față de respectivele medicamente și poate duce în continuare la apariția de IgE specifice, fără să fie urmate de semne clinice anormale. Tot ceea ce se poate afirma este că la persoanele la care rezultatele se mențin în mod repetat pozitive timp de 2—3 luni aceasta este o indicație de sensibilizare patologică.

Nu toate aceste teste trebuie folosite pentru investigarea cazurilor de alergie, și trebuie subliniat că de cele mai multe ori o investigație clinică atentă permite să se evite folosirea lor. Pe de altă parte însă, este evident că în unele cazuri diagnosticul nu se poate stabili decît cu ajutorul studiilor de laborator, printre acestea trebuind menționate citopeniile medicamentoase, pneumopatiile cu precipitine, edemul angioneurotic ereditar.

Testele denumite „de explorare a terenului" sînt utile în cazurile în care unul sau mai multe simptome sugerează un mecanism alergic (cum este cazul

Scanned with OKEN Scanner

manifestărilor respiratorii superioare, astm, urticarie, tulburări digestive, etc.), dar nu aduc nici un fel de informații suplimentare în manifestări tipice cum este o eczemă atopică sau o reacție la polenuri.

Cercetarea alergenului care este răspunzător de fenomenele clinice nu necesită în mod absolut utilizarea de investigații de laborator, decît în măsura în care tratamentul ar trebui să se bazeze pe hiposensibilizarea la respectivul antigen. Atunci cînd nu este posibil să fie practicate testele cutanate și testele de provocare, sînt de preferat cele in vitro, cu care sînt adesea bine corelate.

Cercetarea prezenței unor imunoglobuline E specifice în alergia cutanată sau respiratorie este limitată la acele cazuri în care nu se pot practica teste cutanate deoarece pot fi periculoase, ceea ce este destul de rar întîlnit.

În general trebuie să se recunoască care sînt limitele investigațiilor paraclinice, evitînd în acest fel eforturi și cheltuieli inutile.

7.2.3. BOLILE AUTOIMUNE

Bolile autoimune sînt manifestări patologice în care leziunile se produ prin mecanisme imune îndreptate împotriva propriilor constituenți ai organismului.

Autoimunitatea a fost considerată multă vreme ca fiind incompatibilă cu starea de sănătate. În prezent se știe că în organism au loc în permanență reacții autoimune reduse care prezintă uneori un rol util și pot fi tolerate, sistemul de supraveghere imunologică reușind să mențină homeostazia. Mai mult, în cadrul unor mecanisme importante ale răspunsului imunitar la antigene străine, cum este cooperarea celulară, intervin și unele antigene proprii; recunoașterea antigenului prezentat de către macrofag limfocitului nefiind capabilă să inițieze un răspuns decît în cazul recunoașterii asociate a unui marker al self-ului.

Intensitatea activității autoimune este importantă în echilibrul dintre sănătate și boală, numai reacțiile auto imune care conduc la inflamație tisulară și manifestări patologice fiind dăunătoare.

Există o mare varietate de manifestări patologice determinate de reacții imunitare umorale sau celulare față de proprii constituenți ai organismului. În unele din aceste boli este afectat un singur organ, în altele, cum este lupusul eritematos diseminat, se produc leziuni în numeroase țesuturi și organe. Bolile autoimune au o patologie complexă în care sînt implicate variate mecanisme.

În explicarea fenomenului esențial de rupere a toleranței „self" ului s-au invocat două categorii de fenomene:

— Reducerea eficienței imunoreglării, care nu mai poate controla reacțiile autoimune ce apar într-o măsură redusă la orice individ;

— Ocolirea condițiilor care împiedică autoimunizarea.

7.2.3.1. ROLUL DEFECTELOR IMUNOREGLĂRII

Variați agenți chimici, fizici sau infecțioși pot impulsiona formarea de autoanticorpi la indivizii normali pe diferite căi: modificarea unor structuri proprii, apariția de reacții încrucișate la antigene înrudite etc. Efectele de stimulare puternică a reactivității imunitare pe care le au in vivo unii agenți infecțioși sau unele medicamente, iar in vitro formarea de autoanticorpi de

Scanned with OKEN Scanner

către limfocitele normale stimulate de mitogeni policlonali, pot sta la baza unor reacții autoimune. Formarea de anticorpi față de autoantigene comune ubicuitare (ADN, imunoglobuline, fosfolipide — în special cardiolipina — etc.) este o proprietate înăscută a sistemului imunitar normal, care este controlată prin influența reglatoare a limfocitelor „T" și „B", ce constituie o rețea importantă a controlului imun prin *feedbach*. Componenții principali ai acestei rețele sînt limfocitele T ajutătoare (inductoare), și celulele T supresoare. Autotoleranța rezultă din echilibrul dintre celulele limfoide capabile să reacționeze față de autoantigene și celulele imunosupresoare care tind să prevină astfel de reacții. În mod normal celulele B au potențial de sinteză a autoanticorpilor, dar ele sînt menținute într-o stare de latență prin intervenția celulelor supresoare, prin lipsa celulelor inductoare, sau prin ambele căi. O dezechilibrare a raportului dintre cele două tipuri de limfocite T perturbă reglarea imună, activînd celulele B autoreactive. Alterarea numerică și funcțională a celulelor T reglatoare s-a observat în numeroase boli autoimune.

Studii recente la șoareci NZB au arătat că inducerea deficitară a toleranței s-ar datora unui defect al celulelor sușe, în principal al celor precursoare pentru limfocitele T. Aceste observații au fost extinse și la om. În culturi de măduvă provenind de la bolnavi cu lupus eritematos sistemic s-a constatat o creștere importantă a numărului de celule în decurs de 7 zile, în timp ce la indivizii normali numărul de celule scade cu aproximativ 50% în același interval de timp. Această proliferare excesivă a celulelor sușe poate fi rezultatul unei imunoreglări defectuoase a celulelor T de control care nu sînt capabile să suprime creșterea celulelor sușe. Astfel de defecte ale unor populații limfocitare specifice, provenind din reglarea deficitară a creșterii și diferențierii lor, pot fi răspunzătoare pentru diferitele anomalii imune din lupusul eritematos diseminat.

Toate animalele cu lupus eritematos au o hiperactivitate policlonală a celulelor B, manifestată prin hipergamaglobulinemie și număr crescut de celule formatoare de anticorpi variați și de autoanticorpi. Ca atare lupusul diseminat poate fi considerat ca o manifestare a activării policlonale a celulelor B, unele din aceste celule fiind producătoare de autoanticorpi ce pot determina leziuni. Gena care predispune la activarea celulelor B nu a fost încă caracterizată. La șoareci cu lupus eritematos diseminat s-a constatat exprimarea preferențială a unor gene oncogene.

Bolnavii cu LED activ prezintă un număr total redus, dar un procent crescut de limfocite B circulante și de celule formatoare de anticorpi, și cantități mari de autoanticorpi, cum este anti-ADN-ul. Celulele B hiperactive pot produce deasemenea autoanticorpi împotriva celulelor T, răspunzători de defectele funcționale ale acestora, cum sînt răspunsurile reduse la variați antigeni timodependenți și scăderea activității supresoare, cu rol în perpetuarea unor procese care, în condiții normale, ar fi autolimitante. Anticorpii anticelulari pot contribui la dezvoltarea unor reacții citotoxice.

Dezechilibrul rețelei de imunoreglare datorit excesului de celule helper este dovedit în boala lupică a șoarecelui, mai puțin în bolile autoimune ale omului. În scleroza progresivă sistemică celulele helper apar hiper-responsive in vitro la mitogenul limfocitelor, concanavalina A. S-a evidențiat o creștere a activității celulelor helper și în lupus-ul indus de procainamidă. Aceasta sau metaboliții săi ar inhiba AMPc-ul celular, efect care stimulează celulele T inductoare. In vitro, procainamida are un efect de inhibare a limfocitelor T

Scanned with OKEN Scanner

supresoare. Medicamentele pot induce deci reacţii autoimune prin influenţa lor stimulatoare sau inhibitoare asupra celulelor implicate în imunoreglare. Modularea farmacologică a limfocitelor ar putea interveni şi în patogeneza bolilor autoimune spontane.

S-au evidenţiat deasemenea defecte intrinseci ale limfocitelor imunocompetente cu răsunet important asupra imunoreglării. Astfel, în LES limfocitele răspund subliminar la activatorii AMPc-ului. Incapacitatea de a genera în mod corespunzător acest nucleotid ciclic contribuie atît la scăderea funcţiei de supresie cît şi la activarea celulelor helper.

Anomalii ale interleukinelor par deasemenea să aibe un rol în patogenia bolilor autoimune. Producerea de interleukină 1 de către monocitele bolnavilor cu LES este scăzută în mod semnificativ, ca şi în boala murină. S-au evidenţiat deasemenea la şoarece defecte de producere a interleukinei 2 şi de reactivitate faţă de aceasta. Dezvoltarea redusă a receptorilor interleukinei 2 pe celulele OKT4 şi producţia deficitară a interleukinei 2 de către celulele OKT4+, care este caracteristică pentru lupusul eritematos sistemic, poate rezulta din stimularea imună excesivă şi supresia secundară, dependentă probabil de interferon.

În ceea ce priveşte rolul tulburărilor interferonului în patogenia autoimunităţii, s-a constatat lipsa mecanismelor de supresie, care poate determina o activitate necontrolată a interferonului. Această incapacitate de reglare a activităţii interferonului poate constitui defectul fundamental care duce la dezvoltarea autoimunităţii la unii şoareci. Producerea necontrolată de interferon duce la stimularea macrofagelor, la creşterea expresiei genelor Ia şi iniţierea circuitelor interleukinelor, ceea ce are drept rezultat o reacţie autologă mixtă a limfocitelor. Aceasta este menţinută în limite normale de către procesele de reglare; cînd acestea sînt însă defectuoase poate apare un ciclu perpetuant de activare şi leziuni autoimune.

La bolnavii cu lupus activ s-au evidenţiat deasemenea cantităţi anormale de interferon şi anticorpi anti-interferon, ceea ce sugerează importanţa acestora în dezvoltarea şi perpetuarea bolii la om. Producerea unor cantităţi mari de interferon tinde să reducă funcţiile celulelor T, activitatea celulelor inductoare, dezvoltarea de răspunsuri imune primare eficiente şi creează o predispoziţie pentru infecţii cu bacterii oportuniste.

7.2.3.2. ÎNCĂLCAREA REGULILOR CARE SE OPUN AUTOIMUNIZĂRII

Autotoleranţa, funcţie imunologică importantă poate fi abolită în circumstanţe variate. Astfel, substanţele cu potenţial autoantigenic care circulă constant în organism, sînt tolerate atît timp cît se menţin în cantităţi reduse; creşterea lor bruscă în unele circumstanţe poate rupe bariera autotoleranţei. Toleranţa selfului poate să fie încălcată în cazul pătrunderii în organism a unor antigene străine care, prin asemănarea lor cu unele structuri proprii (epitopi comuni), să dezvolte reacţii imune încrucişate, activînd limfocitele T ajutătoare capabile să stimuleze celulele efectoare autorective. Astfel de situaţii survin în cursul unor infecţii microbiene (streptococice de ex.) sau virotice. Unele medicamente s-ar putea deasemenea să furnizeze celulele T ajutătoare prin fixarea pe membranele celulare în apropierea unor autoantigene.

O altă posibilitate ar consta în derepresiunea genelor care codifică exprimarea pe suprafaţa unor celule a antigenelor HLA din clasa II. Astfel, Bozzatto şi col. au demonstrat că celulele tiroidiene cultivate *in vitro* pot fi activate în

Scanned with OKEN Scanner

acest sens prin interferonul gama sau prin fitohemaglutinină, ceea ce le-ar permite să stimuleze direct limfocitele autoreactive corespunzătoare.

Rolul idiotipurilor în bolile autoimune. Tulburările imunoreglării sînt nespecifice și nu pot explica mecanismele etiopatogenice ale tuturor bolilor autoimune. Nu lămuresc, de exemplu, prezența unor autoanticorpi de mare specificitate. Observații recente au arătat că astfel de autoanticorpi își au originea în mecanismele care acționează în desfășurarea normală a răspunsului imun.

În mecanismul de reglare a cantității de anticorpi produși în cursul unui răspuns imunitar este inclusă și formarea de autoanticorpi specifici pentru idiotipul caracteristic (configurația regiunii de combinare cu antigenul) al anticorpilor respectivi. Idiotipurile și anti-idiotipurile constituie componente ale sistemului de imunoreglare. S-ar putea ca unele boli autoimune să apară în cadrul unei reglări aberante a rețelei idiotipuri-antiidiotipuri.

Cînd un antigen, de exemplu acetylcholina, se leagă, pe de-o parte cu receptorii săi celulari, iar pe de altă parte cu anticorpii corespunzători, este evident că ambele structuri (receptorii celulari și situs-urile combinative ale anticorpilor) sînt similare. Anti-idiotipul care se combină cu situs-ul de combinare al anticorpului respectiv se poate combina și cu receptorul celular al antigenului, producînd activarea sau inhibarea lui. Un răspuns normal față de o substanță chimică poate deci să ducă la producerea de autoanticorpi, iar în condiții favorizante poate produce o boală autoimună. Această ipoteză a fost verificată experimental pe șoareci și în boli autoimune umane ca tireotoxicoza și diabetul.

Într-un experiment analog, anticorpii specifici pentru un antagonist beta-adrenergic au fost utilizați pentru obținerea de anticorpi antiidiotipici cu aceeași specificitate, rezultat de interes terapeutic, avînd în vedere că autoanticorpii față de receptorii beta-adrenergici apar la unii bolnavi cu astm.

Experimentul cu rheovirusul care determină encefalită la șoareci adaugă o nouă dimensiune potențialului imunopatologic al idiotipurilor. Cu ajutorul serurilor anti-idiotip s-a identificat o structură omologă cu idiotipul anticorpului antiviral la nivelul neuronilor. Leziunile neurologice par să fie provocate de atacul antiidiotipurilor asupra receptorilor virali de la nivelul neuronilor. S-a emis ipoteza că prin rețeaua conexiunilor dintre idiotipuri — anti-idiotipuri și unii componenți celulari normali se poate obține dezvoltarea de autoanticorpi după infecții virale. O infecție cu virus ARN, de exemplu, poate da naștere la autoanticorpi anti-ARN, ca și la antiidiotipuri care pot reacționa atît cu idiotipurile anticorpilor respectivi cît și cu ribonucleoproteinele și cu alte proteine înrudite, avînd caracterele unor autoanticorpi care se găsesc în LES și în alte boli autoimune.

Cu ajutorul autoanticorpilor monoclonali anti-ADN, anti-ARN, anti-Gm etc., s-a demonstrat că aceștia au o proprietate comună, „polispecificitatea". Astfel, autoanticorpul anti-ADN reacționează și cu alte polinucleotide, cu o proteină din filamentele citoplasmatice, și chiar cu fosfolipidele care se găsesc în serul bolnavilor de lupus. Folosind o tehnică mai sensibilă se pot detecta anticorpi față de cardiolipină la două treimi din bolnavii cu lupus. S-a demonstrat că imunizarea iepurilor normali cu cardiolipină determină atît producerea de anticorpi anti-cardiolipinici cît și de anticorpi anti-ADN. Se pare că anticorpii anti-ADN din LES nu iau naștere printr-o reacție imună convențională față de acidul nucleic nativ, dublu helicoidal, care nu este imunogen, ci față de fragmente de ADN, deosebit de active, rezultate din defecte biochi-

Scanned with OKEN Scanner

mice celulare. Astfel de anticorpi mai pot apare ca urmare a contactului cu un imunogen cu reactivitate încrucișată, sau chiar prin activarea policlonală a celulelor B în absența oricărui imunogen.

Cu ajutorul anticorpilor monoclonali obținuți prin hibridare s-a evidențiat faptul că producerea de anticorpi anti-ADN este o proprietate inerentă a sistemului imunitar. Hibridoamele preparate din limfocitele amigdaliene al unui copil normal produc autoanticorpi anti-ADN monoclonali cu proprietăți polispecifice, identici cu autoanticorpii bolnavilor cu LES.

Rolul factorilor genetici în bolile autoimune

Lupusul eritematos diseminat, boală multi-sistemică, mediată de anticorpi care apar spontan la om și la șoarece, a constituit obiectul a numeroase studii imunologice și genetice. Factorii genetici par să joace un rol predispozant în multe boli autoimune (artrita reumatoidă, anemia hemolitică autoimună, sindromul Sjögren etc.). În LES anumite gene ar produce o dereglare generalizată a sistemului imunitar iar alte gene ar determina formarea de autoanticorpi. Predispoziția genetică pare să ducă la o activitate excesivă a celulelor sușe și la proliferarea celulelor B. Această predispoziție pentru activarea celulelor B s-ar datora unui defect intrinsec al lor sau unui deficit al celulelor T reglatoare care nu mai pot controla celulele B. Heterogenității clinice a bolii îi corespund probabil caractere genetice diferite. Boala rezultă din acțiunea mai multor gene distincte sau din combinații ale acestor gene. Se poate presupune că membrii sănătoși ai familiilor bolnavilor de LES, care prezintă adesea anticorpi antinucleari, au moștenit numai unele din aceste gene, sau au moștenit concomitent o genă protectoare.

Observații efectuate pe modele murine de boală lupică indică o influență genetică puternică. Gemenii monozigoți, care sînt genetic identici, prezintă o concordanță a bolii de 69%. Lipsa de concordanță în 31% din cazuri s-ar putea datora penetrației incomplete sau efectului factorilor de mediu.

S-a constatat că tendința la producerea de autoanticorpi anticelule T supresoare este moștenită ca o trăsătură codominantă unică, cu gene adiționale care reglează intensitatea acestui răspuns. Persoanele homozigote vor avea o expresie mai intensă a bolii decît cele heterozigote.

Producerea de anticorpi anti-ADN este transmisă ca o trăsătură dominantă la șoarece, probabil și la om. Hormonii sexuali pot afecta exprimarea acestor trăsături ereditare, androgenii suprimînd caracterele autoimune. Recent a fost comunicat un sindrom lupic grav la bărbat, datorit unui factor legat de cromozomul Y, care este dependent de genele autozomale, dar nu este dependent de hormonii sexuali.

Asocierea bolilor autoimune cu transmiterea genetică a anumitor alele HLA (de obicei din clasa II) a fost de mult observată. Susceptibilitatea la boli autoimune nu poate fi guvernată direct de configurația moleculelor codificate de o singură alelă HLA, care constituie unitatea de recunoaștere pentru sub populațiile de limfocite T răspunzătoare la autoantigene. Nu s-a observat frecvența mai mare a unei anumite alele ci frecvența crescută a unei asociații de mai multe alele din locusuri genetice diferite ale CMH și anume HLA-A1, HLA-B8 și HLA-DRW3, deci un dezechilibru de asociere între anumite alele (care în mod normal se asociază foarte rar) pare să fie corelat cu susceptibilitatea la boli autoimune. Alte alele ale genelor HLA, încă necunoscute, ca și

Scanned with OKEN Scanner

produsele genelor din clasa III și cele învecinate, care codifică unele fracțiuni ale complementului, par să fie de asemenea interesate. Astfel, de ex. deficite ereditare ale complementului (C_4A, C_4B, C_2) au fost evidențiate în unele cazuri de LED în care leziunile tisulare sînt determinate prin mecanism de complexe imune.

Deficiența C2 homozigotă se găsește la 6% din bolnavi dar la numai 1,2% din populația generală. S-au mai semnalat asocieri cu inhibitorul esterazei C1. Deficiența de C3b, moștenită autosomal codominant, poate fi răspunzătoare pentru scăderea clearence-ului complexelor imune.

Scott și col. (1982), într-un studiu pe IO familii în care doi sau mai mulți membri prezentau manifestări autoimune, ajung la concluzia că un factor genetic autozomal dominant, nelegat de genele HLA, accentuează predispoziția pentru boli autoimune și anomalii serologice.

Se știe în prezent că numeroase aberații imune determinate genetic predispun la tulburări ale reglării imune la om, manifestîndu-se prin imunodeficiențe, fenomene autoimune și limfoproliferative. Diferite tipuri de imunodeficiențe ereditare interesînd imunoglobulinele, complementul sau mecanismele celulare, unele enzime cu rol în metabolismul purinelor predispun la tulburări autoimune. Alte caractere genetice, cum ar fi deficitele unor enzime implicate în detoxifiere, pot acționa favorizant. Astfel, lupusul indus dehidralazină apare la persoane cu deficit al activității N-acetiltransferazei hepatice. Aceste aspecte indică o transmitere poligenică a predispoziției pentru boli autoimune. Unele din aceste gene sînt corelate cu imunoreglarea și altele cu latura efectoare a răspunsului imun.

Primele permit formarea de autoanticorpi iar celelalte determină dezvoltarea leziunilor. Boala autoimună nu apare decît în prezența ambelor tipuri de gene. Cea mai evidentă asociație între sistemul HLA și o boală autoimună a fost găsită la bolnavii cu lupus eritematos subacut, care prezintă regulat markeri B8 și DR3. Mai recent s-a constatat că prezența a două din genele DR, DR2 și DR3 sau Ia 715, comportă o probabilitate mai mare de asociere cu boala lupică. Markerii B8 și DR3 s-au găsit și la consanguini fără semne clinice de boală. Funcția imunosupresoare este însă redusă în comparație cu persoanele DR3 negative. Alele ale lui DR3 sînt asociate cu defecte ale fagocitării de către macrofage și ale eliminării complexelor imune. În special cînd sînt corelate cu anumite alotipuri Gm. Totuși majoritatea celor ce poartă acești markeri sînt sănătoși. Analizele moleculare ale antigenelor DR au arătat existența unei microheterogenități a genelor respective, care nu poate fi detectată prin tehnicile serologice convenționale. Diferențele între persoanele bolnave și cele sănătoase în domeniul acestor gene ar rămîne nedescoperite de metodele folosite în prezent.

Pentru latura efectoare a sistemului imunitar este reprezentativ setul de gene care controlează numărul de receptori pentru C3b de la nivelul membranelor celulare și polipeptida opsonizantă care se formează odată cu legarea fragmentului C3 la complexele imune, cu rol în eliminarea acestora.

Corelația antigenelor HLA-DR cu bolile autoimune ar putea deci să cuprindă și alte gene răspunzătoare de susceptibilitatea la autoimunizare, care se asociază ocazional, cum ar fi gena implicată în răspunsurile anticorpale crescute sau cu posibilitatea redusă de a elimina complexele imune. S-a sugerat că există grupuri de gene HLA (DR) în care poate fi prinsă și o altă genă de susceptibilitate pentru boală, care va rămîne asociată.

Scanned with OKEN Scanner

Genele care codifică markerii fenotipici *Gm* ai imunoglobulinelor sînt deasemenea corelaţi cu boli autoimune ca miastenia gravis, boala Graves, sindromul Sjögren etc. Toate aceste boli au la bază mecanisme imunologice, sînt heterogene din punct de vedere clinic şi prezintă penetranţă incompletă.

Heterogenitatea manifestărilor clinice din bolile autoimune se poate explica prin substratul genetic variat şi prin varietatea factorilor declanşatori endogeni şi de mediu care poate interveni la fiecare bolnav. Factorii declanşatori constituie baza exprimării bolii. Unul din cei mai importanţi factori este radiaţia ultravioletă care determină producerea de interleukină 1 de către celulele cutanate şi stimularea sistemului imunitar, alterează ADN-ul celular cu formarea de citozină şi timină. S-au demonstrat deasemenea efectele infecţiilor bacteriene sau virale, care pot induce formarea de mari cantităţi de interferon şi ca urmare o exprimare crescută a determinantului Ia şi activarea limfocitelor, ne-reprimată de sistemele de control imunitar. Diverse antigene obişnuite din mediul de viaţă pot interveni ca declanşatori prin formarea de complexe imune.

În ceea ce priveşte mecanismele patogenice se consideră că anticorpii, în special anticorpii anti-ADN, sînt agenţii inflamaţiei în LES, urmaţi de factori nespecifici care întreţin în continuare leziunile. În zonele de distrugere tisulară s-au evidenţiat imunoglobuline, autoanticorpi specifici şi componente ale complementului. În circulaţie se găsesc complexe imune, formate de obicei din ADN şi anti-ADN. Complexele imune care nu sînt îndepărtate de sistemul reticulo-endotelial, ale cărui resurse sînt depăşite, se localizează în rinichi şi alte organe. ADN-ul din circulaţie este rapid îndepărtat şi degradat sub acţiunea nucleazelor. Ogligonucleotidele sau polinucleotidele care scapă de digestie sînt depuse în zonele în care colagenul este uşor accesibil, de exemplu la nivelul membranelor bazale, cum este cea glomerulară. Este afectat în special spaţiul subepitelial, aspect caracteristic al nefritei imune care se datorează fixării iniţiale a ADN-ului, de care se prind apoi anticorpii anti-ADN. Fixarea şi activarea complementului iniţiază fenomenele inflamatorii. ADN-ul depozitat în ţesuturi (glomerulul renal, piele şi alte organe) poate induce inflamaţii prin activarea directă a complementului pe cale alternă sau prin fixarea fracţiunii C1q, cu activarea în continuare pe calea clasică. Se formează local infiltrate celulare, cu celule mari mononucleate, recrutate de mediatorii eliberaţi de Complement. Alte sisteme antigen-anticorp pot avea un rol patogenic: antigene virale cu anticorpii lor, alte antigene nucleare etc. Depozite de imunoglobuline şi complement pot fi găsite la nivelul membranei bazale a tegumentului normal şi în plexul coroid. Incapacitatea sistemului reticulo-endotelial de a epura complexele imune poate constitui cauza prezenţei lor în circulaţie şi a depozitării în ţesuturi. Anticorpii specifici pentru molecule biologic active pot să determine neutralizarea acestora sau stimularea lor, cum este cazul anticorpilor antireceptori ai tiroidei, din boala Basedow.

Unele aspecte ale mecanismelor etiopatogenice în bolile autoimune au trezit interesul pentru metode terapeutice mai adecvate. S-au încercat noi posibilităţi de restaurare a echilibrului imunoreglării, cum este, de exemplu, iradierea limfatică totală, îndepărtarea limfocitelor prin limfofereză, activarea medicamentoasă a celulelor T imunoreglatoare (tratament cu ciclosporină), aplicaţii terapeutice ale limfoleukinelor, modularea imunităţii prin administrarea de anti-idiotipuri.

Scanned with OKEN Scanner

Aceste metode, care sînt în prezent experimentale, deschid noi perspective de tratament în bolile autoimune.

7.2.3.3. INVESTIGAȚII DE LABORATOR ÎN BOLILE AUTOIMUNE

În investigarea bolnavilor cu lupus eritematos diseminat și alte boli autoimune se pornește de la datele etiopatogenice cunoscute: predispoziția genetică și activitatea excesivă, ne-reprimată a celulelor B, avînd ca rezultat producerea de numeroși anticorpi, autoanticorpi, printre care și anticorpi anti-limfocitari, hiperglobulinemie; disfuncția mecanismelor de supresie a celulelor T care duce la o activitate imună intensă și în mod secundar la inhibiția răspunsurilor imune primare și predispoziție pentru infecții cu bacterii oportuniste.

Producerea de cantități mari de anticorpi va fi urmată de formarea unor complexe imune care prin depunerea în țesuturi vor induce procese inflamatorii. Anticorpii anticelulari pot favoriza reacțiile citotoxice dependente de anticorpi, cu distrugerea unor celule cum sînt de exemplu limfocitele T, hematiile etc.

Evidențierea unor markeri genetici ca HLA-B8, DR-3, DR-2, deficitele de C2 și C4 pot servi la identificarea persoanelor susceptibile de a dezvolta lupus eritematos diseminat, dar utilitatea pentru diagnostic este discutabilă iar costul acestor investigații este prohibitiv.

În bolile autoimune generalizate se constată prezența autoimunității față de antigene comune multor organe sau țesuturi ale gazdei, cum sînt suprafețele celulare, proteinele nucleare și imunoglobulinele.

Dintre numeroasele teste imunobiologice, cel mai important este *identificarea de autoanticorpi circulanți.* Holborow și col. au aplicat în 1957 metoda imunofluorescenței în scopul evidențierii anticorpilor anti-nucleari cu multiple specificități. În tehnica de imunofluorescență indirectă se determină factorii anti-nucleari prin fixarea lor pe un substrat nuclear. Acești factori umorali fac parte din diferite clase de imunoglobuline, cel mai frecvent IgG.

Factorii anti-nucleari sînt specifici față de diferite componente ale nucleului, și, la fel ca și substratul lor, sînt heterogeni. S-a constatat că diferitele aspecte ale fluorescenței nucleare permit aprecierea tipului de anticorpi și a antigenului corespunzător, și furnizează astfel indicații utile pentru diagnosticul clinic: — Anticorpi față de acidul desoxiribonucleic nativ, dublu-helicoidal, care determină o imunofluorescență periferică inelară, caracteristică pentru lupus-ul eritematos sistemic, anticorpi a căror prezență într-un titru ridicat, constituie un argument puternic de diagnostic și are valoare prognostică, indicînd o evoluție gravă cu afectare renală. Asocierea anticorpilor anti-ADN cu hipocomplementemie marcată este considerată patognomonică pentru activitatea bolii.

Anticorpii specifici pentru acidul dezoxiribonuleic dublu-helicoidal pot fi evidențiați prin testul cu Crithidia lucilliae. Substratul constă în kinetoplaștii acestui organism nepatogen pentru om, care sînt constituiți din ADN nativ. Tratați cu serul bolnavilor, dacă fixează anticorpi anti-ADN sînt colorați printr-un ser imun anti-globulinic marcat cu fluoresceină. Anticorpii specifici față de ADN dublu-helicoidal sînt evidențiați prin această metodă în 85% din cazurile de LED activ: mai rar și la titruri scăzute, se găsesc în

Scanned with OKEN Scanner

conectivita mixtă, sindromul Sjögren, miastenia gravis, lipsind în alte boli care prezintă factori anti-nucleari.

— Anticorpii anti-ADN denaturat, simplu helicoidal, se găsesc în lupus-ul eritematos, dar și în alte conectivite sistemice, avînd probabil un rol patogenic în leziunile renale, dar o valoare diagnostică mai redusă. Acești autoanticorpi nu pot fi evidențiați decît folosindu-se ca substrat celule în mitoză.

— Anticorpii față de complexele ADN-histone, care nu sînt strict specifici pentru LED, dau o fluorescență nucleară omogenă difuză. Acești anticorpi ar corespunde așa-numitului factor anti-nuclear răspunzător de fenomenul LE; importanța acestuia a scăzut în prezent, în comparație cu metodele mai noi de determinare a factorilor anti-nucleari și anti-ADN, mult mai sensibile.

— Anticorpii anti-ribonucleoproteine ce dau o fluorescență neomogenă, pătată, sînt întîlniți în cazuri de LED mai puțin sever, asociate cu manifestări de tip Raynaud, cît și în alte conectivite. Tan și Kunkel au demonstrat în serul acestor bolnavi anticorpi față de un antigen nuclear extractibil Sm, caracteristic.

— Ocazional, în lupus-ul eritematos diseminat se observă fluorescență nucleolară produsă de anticorpi anti-acid ribonucleic, prezenți mai frecvent în sclerodermia sistemică progresivă. În sclerodermie se poate evidenția un alt anticorp specific față de o proteină bazică de 70.000 daltoni (Scl. 70).

— S-au mai evidențiat anticorpi față de antigenul extractibil ribonucleoproteic (RNP) în conectivitele mixte; unii autori consideră că prezența acestor anticorpi la un bolnav cu lupus eritematos diseminat sau sclerodermie ar indica o conectivită mixtă în dezvoltare.

S-au evidențiat de asemenea anticorpi față de bazele purinice și pirimidinice din compoziția acizilor nucleici, asociați cu manifestări sistemice grave, și anticorpi anti-citoplasmatici.

În ultimul timp a devenit evidentă importanța clinică și biologică a antigenelor extractibile. În evidențierea anticorpilor specifici pentru acestea, s-au propus diferite tehnici de imunoprecipitare, mai rapide și ușor de practicat. Ele sînt utile în diagnosticul conectivitelor mixte, în cazurile de LED neînsoțite de anticorpi antinucleari, în lupusul cronic (anti RPN), în sindromul Sjögren (Ro și La, respectiv SSA și SS-E, după noua nomenclatură, Tan și col.).

Stabilirea titrului anticorpilor antinucleari are o deosebită importanță pentru diagnostic. Titruri ridicate ale acestor factori serici se găsesc în peste 90% din cazurile de LED și în 50—80% din sclerodermiile progresive. În sclerodermiile localizate, cu excepția formei lineare, în lupus-ul eritematos discoid și în manifestările „lupus-like" factorii antinucleari nu se găsesc decît rareori la titruri mai ridicate decît la populația normală. În dermatomiozită se găsesc anticorpi antinucleari la 20—30% din cazuri. S-au evidențiat deasemenea în sindromul Sjögren, în hepatita agresivă, artrita reumatoidă și miastenia gravă. Există corelații între titrul anticorpilor anti-ADN și hipergamaglobulinemie. Pentru identificarea acestor autoanticorpi s-au mai utilizat diferite alte metode: latex și hemaglutinare pasivă, imunoprecipitare, metode radioimunologice, metode imunologice cu enzime, contra-imunelectronoforeză etc.

Serurile bolnavilor cu LED conțin multipli anticorpi antinucleari, spre deosebire de alte boli autoimune, în care se întîlnește rareori mai mult de un singur tip. Sînt autoanticorpi heterocitotropi care se pot fixa și pe țesuturile

Scanned with OKEN Scanner

altor specii. Pe lîngă aceştia s-au mai identificat variaţi alţi autoanticorpi: anti-muşchi striat, antitireoglobulinici, anti-mitochondriali, factori reumatismali, anticorpi faţă de factorii de coagulare, faţă de celulele sanguine, răspunzători de manifestări autoimune cum sînt anemia hemolitică, neutropenia, trombopenia, întîlnite în eritematodes. Se mai găsesc deasemenea diferiţi anticorpi antimicrobieni şi antitoxici cît şi reacţiile clasice pozitive pentru sifilis, în lipsa unor infecţii specifice, constituind semnul funcţionării aberante a limfocitelor B.

Acest grup de anticorpi pare să cîştige în ultimul timp mult interes, pentru implicaţiile sale clinice şi valoarea diagnostică. Sînt anticorpii îndreptaţi faţă de antigenele fosfolipidice, foarte răspîndite în ţesuturi cum ar fi membranele celulelor endoteliale, trombocitele, ţesutul nervos etc. Doi din aceşti anticorpi, anticardiolipina şi antifosfolipidul, se asociază în LES cu tromboză, trombopenie şi avort, fiind prezenţi şi în unele cazuri lipsite de anticorpi antinucleari. Testele tradiţionale pentru evidenţierea acestor anticorpi au o sensibilitate limitată. Mai recent s-au introdus metode imunologice mai sensibile, cum este tehnica RIA în fază solidă, care în cazul anticardiolipinei este de 100 de ori mai sensibilă decît VDRL-ul. Ulterior s-a constatat pozitivitatea testului şi în boala Behcet iar anticorpi antifosfolipid la titru înalt au fost evidenţiaţi în sindroame neurologice, trombotice şi în scleroza lupoidă.

Prin metode directe şi indirecte de imunofluorescenţă a fost evidenţiată în tegument, la limita dermo-epidermică, depunerea de imunoglobuline şi complement în numeroase afecţiuni: lupus eritematos, dermatomiozită, porfirie, granulom inelar, necrobioză lipoidică, în vascularite cu complexe imune, rozacee etc.

În leziunile de lupus eritematos diseminat se observă depozite importante de imunoglobuline din diferite clase (IgG, IgM, IgA) şi/sau C3, în bandă, la limita dermo-epidermică. Burnham împarte benzile de imunoglobuline în mai multe categorii:

— Benzi groase, bine delimitate, întîlnite în leziunile cronice, atrofice sau hiperkeratozice;

— Benzi filamentoase constituie din fibrile scurte, intens fluorescente, galbene, orientate în mod obişnuit perpendicular pe membrana bazală, întîlnite în plăcile eritematoase şi edematoase, la nivelul tegumentului normal al bolnavilor cu lupus eritematos sistemic acut sau subacut şi în leziunile recent apărute la vechi bolnavi cu lupus;

— Benzi discontinue, constituite din grămezi rotunde sau alungite de imunoglobuline, intens fluorescente. Se întîlnesc în tegumentul clinic normal al bolnavilor cu LED, la nivelul unui test pozitiv la lumină.

În lupusul eritematos sistemic depunerile joncţionale de imunoglobuline sînt evidenţiate la 50—94% dintre bolnavi. În afară de lupusul eritematos diseminat nu se găsesc depozite de imunoglobuline în tegumentul clinic normal din nici o altă afecţiune.

În lupusul eritematos discoid se observă de asemeni benzi imunofluorescente la limita dermo-epidermică, cu diferite aspecte: benzi groase, granulare, sau în grămezi, în unele cazuri punctate. În alopecia cicatricială din lupusul eritematos depunerile de imunoglobuline şi complement sînt prezente şi în jurul foliculilor piloşi. Acest tip de fluorescenţă, neîntîlnită în alte forme de alopecie cicatricială, pare să fie patognomonică pentru lupusul eritematos.

Scanned with OKEN Scanner

În sclerodermie investigaţiile de imunofluorescenţă directă la nivelul tegumentului indurat şi al tegumentului aparent normal au evidenţiat prezenţa de depuneri granulare de imunoglobuline, preponderent IgM, în formă de bandă la limita dermo-epidermică. Depozitele mai reduse sînt considerate nespecifice în această boală.

În dermatomiozită imunofluorescenţa directă dă un aspect necaracteristic. Factorul antinuclear este prezent în 20—30% din cazuri. Se mai pot evidenţia anticorpi specifici pentru muşchiul striat.

S-au mai găsit depozite de imunoglobuline dermo-epidermice în porfirie, granulom inelar, necrobioza lipoidică, amiloidoză, reacţia grefă-contragazdă, pioderma gangrenosum, sarcoidoză, în vascularite cu complexe imune, în pemfigoid şi variantele sale etc. În aceste boli depozitele joncţionale sînt mai puţin regulate, cu limite neprecizate, spre deosebire de cele din lupusul eritematos. Pseudobanda fibrilară întîlnită în unele din aceste afecţiuni are o limită dermică neclară şi o coloraţie galben-verzui strălucitoare, tip indefinit de fluorescenţă joncţională, produsă probabil prin compresiunea dermului de către edem şi vasele dilatate. Cele mai multe surse de eroare sînt constituite de imaginile de fluorescenţă din erupţiile polimorfe la lumină. În aceste cazuri imunofluorescenţa este omogenă şi difuză, fără caracterul granular, cel mai frecvent întîlnit în lupusul eritematos.

În lichenul plan se observă o bandă lineară constituită din imunoglobuline IgG, IgM şi IgA, asemănătoare cu cea din pemfigoidul bulos, la care se asociază corpi citoizi hialini. În porfirii s-au descris, în leziunile de la nivelul tegumentului expus la soare, depozite compacte sub formă de grămezi la nivelul membranei bazale şi în jurul capilarelor din dermul superficial. În vascularite depozitele fluorescente interesează pereţii vasculari şi ţesutul perivascular.

Evidenţierea de depozite imunoglobulinice joncţionale în lupusul eritematos prezintă o mare specificitate cu condiţia interpretării corecte şi a eliminării altor afecţiuni cu depozite asemănătoare, printre care şi afecţiunile buloase, prin corelarea acestor observaţii cu prezenţa factorilor anti-nucleari circulanţi. Acest test cutanat de imunofluorescenţă are un caracter dinamic; el poate preceda apariţia factorilor serici şi variază cu activitatea bolii.

În lupusul eritematos diseminat prezintă un interes deosebit *studiul limfocitelor circulante*; acesta include determinarea numărului lor total cît şi proporţiile limfocitelor T şi B.

Limfocitele T sînt evaluate prin metoda rozetelor (capacitatea limfocitelor T umane de a fixa spontan eritrocitele de oaie) iar numărul celulelor B poate fi apreciat prin numărarea celulelor purtătoare de imunoglobuline de suprafaţă, sau a celulelor cu receptori pentru complement care formează rozete EAC (eritrocite de oaie învelite cu anticorpi şi complement în cantitate sub-litică).

În general, majoritatea autorilor semnalează existenţa unei limfopenii semnificative la bolnavii cu lupus eritematos diseminat activ şi scăderea numărului total de celule T şi B, modificări care sînt mai puţin marcate în perioadele de stabilizare a bolii. Limfocitele T care formează rozete E sînt scăzute în mod selectiv ca şi limfocitele T active care formează rozete precoce, cu mare afinitate pentru hematiile de oaie.

În ceea ce priveşte subpopulaţiile de limfocite s-a constatat că sînt scăzute celulele T purtătoare de receptori pentru IgG care au activitate supre-

Scanned with OKEN Scanner

soare și formează rozete cu afinitate redusă; scăderea acestei subpopulații de celule este corelată cu activitatea bolii.

Bolnavii cu lupus eritematos diseminat prezintă de regulă hipergamaglobulinemie, turnover-ul imunoglobulinelor fiind crescut. În circulație se observă limfocite activate și un număr crescut de celule formatoare de anticorpi și autoanticorpi, fiind evidentă hiperactivitatea generalizată a celulelor B. Este crescut în mod special numărul celulelor formatoare de IgG și IgA, în timp ce numărul celulelor producătoare de anticorpi IgM se menține la valori normale.

Cercetarea capacității de răspuns la o nouă imunizare a bolnavilor cu LED a arătat o inihibiție a răspunsurilor imune primare mediate de anticorpii IgM, în timp ce răspunsurile mediate de imunoglobuline G sînt normale.

Activitatea imunitară intensă ce caracterizează această boală, cu formarea de numeroși autoanticorpi, ar constitui cauza reducerii reacțiilor primare la noi stimulenți antigenici (competiție antigenică). Obținerea unor răspunsuri normale la bolnavii cu LED nu apare decît după imunizări repetate. În culturi de limfocite în vitro se poate evidenția o sinteză spontană crescută de imunoglobuline, care reflectă activitatea bolii, dar o capacitate scăzută a proliferării limfocitelor și a sintezei de anticorpi după stimuli adiționali. Aceste anomalii de reactivitate limfocitară pot fi explicate prin numărul mare de limfocite activate din circulație, care au posibilități limitate de a răspunde la stimulări adiționale, cît și prin deficiența celulelor T helper.

Celulele T prezintă de asemeni posibilități reduse de răspuns în reacția mixtă a limfocitelor autologe.

Numeroase observații semnalează scăderea reactivității cutanate, îndeosebi la tuberculină, tricofitină și candidină. Sensibilizarea la DNCB este deasemenea parțial redusă.

Prin testul antiglobulinic și prin testul de microcitotoxicitate se pot pune în evidență anticorpi anti-limfocitari, prezenți adesea la bolnavii cu LED. În circulație se poate evidenția un număr crescut de limfocite purtătoare de imunoglobuline și distrugerea acestor celule în prezența complementului. Acești anticorpi pot inhiba reacția de transformare blastică la antigen. Anticorpii antilimfocitari acționează preferențial asupra unei populații celulare precursoare a limfocitelor supresoare.

În concluzie, la bolnavii cu LED se poate pune în evidență o varietate de anomalii imunitare: hipergamaglobulinemie, producerea de numeroși anticorpi și autoanticorpi, limfocitopenie, răspunsuri imune primare reduse, reactivitate cutanată scăzută și inflamații tisulare. Aceste anomalii sînt secundare unui număr limitat de defecte primitive care pot varia în funcție de caracterele individuale ale bolnavilor.

7.2.4. COMPLEMENTUL ȘI IMPLICAȚIILE LUI ÎN PATOLOGIA CUTANATĂ

Sistemul complementului este unul din principalii mediatori ai răspunsului inflamator, și prin aceasta are o funcție esențială în apărarea gazdei împotriva infecțiilor, și reprezintă unul dintre principalele sisteme efectoare ale inflamației induse prin mecanism imunologic.

Scanned with OKEN Scanner

7.2.4.1. NOMENCLATURĂ

Fiecare component al complementului a primit un număr în ordinea descoperirii lui, cifra fiind precedată de litera C. Primele patru componente nu acționează în ordinea secvenței în care au fost descoperite, ci în ordinea Cl, C4, C2, C3. Celelalte componente ale sistemului reacționează în ordinea lor normală (C5, C6, C7, C8, C9). Componenta Cl are trei sub-componente: Clq, Clr și Cls. Fragmentele diferitelor componente ale sistemului, care rezultă prin clivare sub acțiunea altor componente ce acționează ca niște enzime, au primit litere adiționale (a, b, c sau d). Cu excepția fragmentelor componentului C2 toate celelalte fragmente de dimensiuni mici care sînt eliberate în fluidele înconjurătoare sînt notate cu a, în timp ce partea cea mai voluminoasă a moleculei, este notată cu litera b (de ex.: C3a, C3b etc.).

În momentul în care unul din componente este activat (adică în momentul în care devine o enzimă activă) el este marcat printr-o linie orizontală (de ex.: C1—).

Componentele sistemului complementului care fac parte din calea „alternativă" (properdinică) sînt desemnate prin litere, și nu prin termenii greoi folosiți anterior. Astfel, componentul B înlocuiește termenul de proactivator al lui C3, componentul D înlocuiește termenul de precursor al convertazei C3, iar litera P se folosește pentru a desemna properdina. Toate aceste componente au forme enzimatic active desemnate prin litera corespunzătoare cu o bară orizontală plasată deasupra ei.

7.2.4.2. CARACTERELE SISTEMULUI COMPLEMENTULUI

Complementul este un sistem de proteine plasmatice (în prezent fiind cunoscute 20) care acționează reciproc. Funcția biologică a sistemului depinde de interacțiunea dintre diferitele componente individuale ale acestuia.

Componentele acționează într-o anumită secvență („cascadă"), activarea fiecărui component, cu excepția primului, depinzînd de activarea componentului anterior.

Interacțiunea dintre componente se desfășoară pe două căi: una dintre ele poartă în prezent numele de „cale clasică", și în cadrul ei componentele acționează în ordinea următoare: antigen-anticorp — Cl, 4, 2, 3, 5, 6, 7, 8, 9. Cea de-a doua cale, descoperită relativ recent, poartă numele de „cale alternativă" sau „cale properdinică". Ordinea în care are loc acțiunea componentelor în această a doua cale este următoarea: activator (anticorp) — properdină (sistem properdinic) — C3, 5, 6, 7, 8, 9. Nu se știe încă cu precizie dacă anticorpul este necesar, și nici care este secvența exactă a componentelor din această cale alternativă.

Cele două sisteme interacționează reciproc, precum și cu sistemul de coagulare și cel kalikreinic.

Interacțiunea dintre componentele inițiale ale sistemului complementului (Cl, 4, 2, 3, 5) are un caracter enzimatic, iar termenul de „activare" se referă la transformarea componentului respectiv într-o enzimă activă. Spre deosebire de acest tip de interacțiune, cea care are loc între componentele C5 b C6, C7, C8 și C9 este non-enzimatică și se desfășoară prin formarea de legături non-covalente, probabil hidrofobice. În cazul componentului Cl activarea este rezultatul unei interacțiuni a acestui complement cu anticorpul. Activarea

Scanned with OKEN Scanner

componentelor C4, C2, C3, C5, precum și a factorului B din calea alternativă are loc ca urmare a clivajului determinat de componentul, sau de componentele precedente. Astfel activarea componentelor inițiale ale sistemului dă naștere unei enzime care se fixează de complexul format din antigen, anticorp și

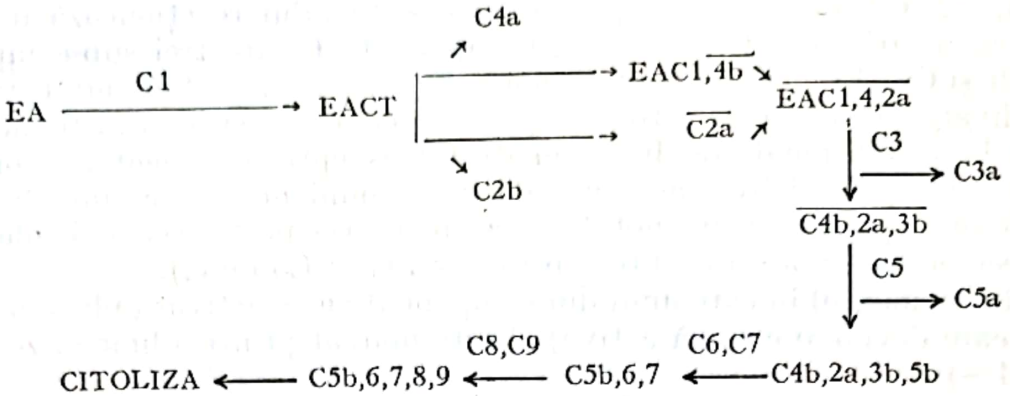


Fig. 7.4. — Calea clasică de activare a complementului. (EA=eritrocite — anticorp)

complement, catalizînd o reacție la nivelul componentului următor, în timp ce componentele finale ale sistemului (de la C6 la C9) sînt adsorbite pe complex sau pe celule ca urmare a modificării configurației lor.

7.2.4.3. SECVENȚA DE ACTIVARE A CĂII CLASICE

Secvența în care se desfășoară interacțiunile diferitelor componente ale sistemului complementului, precum și produșii secundari cu acțiune chimică și funcțională care iau naștere ca urmare a acestor reacții este prezentată în fig. 4.

Acesta este sistemul care se folosește pentru studiile standard *in vitro* ale căii clasice, dar el poate fi înlocuit cu alte antigene care fixează anticorpi IgG sau IgM, cum sînt complexele imune (solubile sau insolubile), sau bacterii sensibilizate cu anticorpi, virusuri sau celule tumorale etc.

Calea clasică de reacție debutează prin fixarea componentei Cl prin intermediul lui Clq la fragmentul Fc al moleculei de anticorp. Studii recente au arătat că proteina C-reactivă, crescută în cadrul unor stări inflamatorii, poate să înlocuiască anticorpul în reacția de fixare a componentei Clq. Proteina C-reactivă care a reacționat cu fracțiunea C a glucidelor din microorganisme poate să se substituie complexului antigen-anticorp și să declanșeze întregul lanț de reacții. Această reacție poate să joace un rol important din punct de vedere biologic în inițierea procesului inflamator în absența anticorpilor.

În următoarele două trepte de reacție fragmente polipeptidice rupte în cursul activării componentelor C4 și C2 intervin în procesele de permeabilitate vasculară. Unul din aceste fragmente, similar unei kinine, crește permeabilitatea și poate provoca edem prin acțiune directă asupra venulelor postcapilare. Fixarea părții principale a moleculei de C4b la complex îi conferă acestuia capacitatea de a adera la variate tipuri de celule, inclusiv neutrofile și monocite, precum și la eritrocitele primatelor, fenomen care a primit numele de „aderență imună".

Scanned with OKEN Scanner

Treapta următoare a secvenței, și cea mai importantă din punct de vedere al activității biologice, este clivarea lui C3 și formarea lui C3b. Clivarea lui C3 poate fi realizată prin intermediul complexului format din C142 legat de anticorp (așa-numita „C3-convertază" a căii clasice), sau cu ajutorul unui al doilea sistem de enzime interactive, calea alternativă. C3b este esențial pentru funcționarea componentului C3, avînd funcție de modulator al unor enzime-cheie, așa cum se va vedea mai departe.

Odată fixat la complex, fragmentul C3b permite aderarea acestuia la celule cu receptori pentru C3b (limfocite B, eritrocite de mamifere, fagocite/ neutrofile, monocite, macrofage/ etc.). În cazul fagocitelor se produce fagocitoză, în absența legării componentului C3 de microorganisme aceasta fiind puțin eficientă, și, judecînd după datele clinice, infecțiile piogene care apar sînt grave. O componentă plasmatică de natură proteică (inactivatorul C3b) este capabilă să determine clivajul rapid al componentei C3b pe care o transformă într-o moleculă de dimensiuni mai mici denumită „C3b' ", necesară pentru a asigura fagocitarea unor particule. Ulterior sub acțiunea inactivatorului, din fragmentul C3b se formează C3d și C3c, care este pus în libertate. Legarea la limfocitele B poate surveni atît prin intermediul lui C3d cît și al lui C3b.

Peptidul C3a, care ia naștere cînd se acționează asupra lui C3 prin una din căile menționate, are o activitate „anafilatoxinică"; *C3a* reacționează cu mastocitele pentru a pune în libertate mediatorii hipersensibilității imediate, inclusiv histamina. Același peptid servește ca factor de atracție chimică pentru celulele cu proprietăți fagocitare. Acțiunea lui C423 asupra lui C5 eliberează factorul C5a, un al doilea compus cu acțiune de tip „anafilatoxinic". Acest peptid are cea mai intensă activitate chemotactică dintre toți factorii derivați din complement.

Secvența „de atac asupra membranei" care duce la citoliză începe cu fixarea lui C5b la enzima activatoare formată din C423. C6 stabilizează compusul activat C5b. Complexul C5b6 se disociază apoi de C423 și reacționează cu C7. Complexele C5b67 trebuie să se fixeze rapid pe membranele celulare deoarece își pierd activitatea și rămîn în faza lichidă unde exercită, probabil, o acțiune chemotactică. Urmează legarea lui C8 la complexul C5b67, apoi a componentului C9 luînd naștere un complex constituit din C5b6789 care este introdus în membrana celulară și determină liza acesteia.

O serie de mecanisme de control acționează la diferite nivele împiedicînd consumarea factorilor din sistem în activități inutile. Astfel, de exemplu un inactivator alfa-2-globulinic inhibă activitatea esterolitică a compusului Cls, și prin aceasta previne clivarea lui C4 și C2. Viața efectivă a complexelor C42 și C423 este limitată de relativa instabilitate a fracțiunii C2 activate. C3bBb, convertaza lui C3 din calea alternă, are deasemenea un timp de înjumătățire scurt, care poate fi prelungit de properdină.

Serul conține un „inactivator anafilatoxinic", o enzimă care are o activitate B-carboxipeptidazică și care determină clivarea argininei carboxiterminale atît la nivelul lui C3a cît și al lui C5a, eliminînd activitățile biologice ale acestor compuși. Inactivatorul lui C3b determină clivarea acestuia, a lui C4b și, probabil, a lui C5b, pe care le transformă în fragmente inactive. Absența acestei proteine, sau a inactivatorului lui Cl are drept rezultat instalarea unor tulburări grave.

Scanned with OKEN Scanner

7.2.4.4. CALEA ALTERNATIVĂ DE ACTIVARE (calea properdinică)

În fig. 7.5 sînt prezentate aspectele fundamentale ale secvenței care se desfășoară pe calea alternativă a complementului, precum și interacțiunea cu calea clasică.

Această activitate este inițiată de antigene polizaharidice și lipo-polizaharidice, sau de agregatele de imunoglobulină care reacționează cu factori ce nu au fost încă definiți, printre care o proteină, numită factor de inițiere.

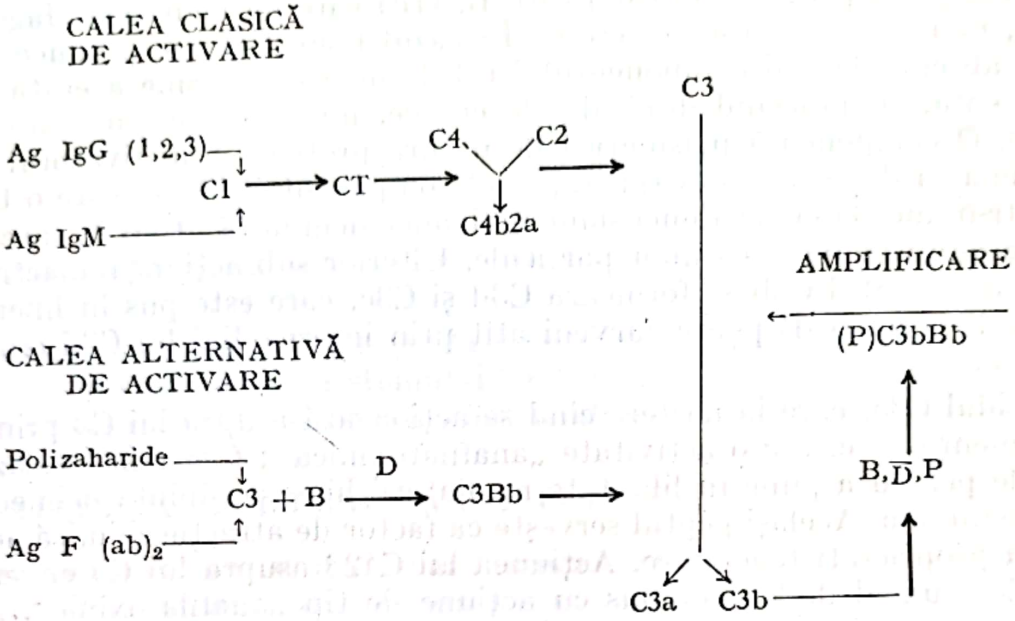


Fig. 7.5. — Activarea complementului pe calea clasică și alternă, cu formarea enzimelor care activează C3.

Anticorpii, chiar cei care dau reacții încrucișate, sau anticorpii „naturali", *în interacțiune* cu antigenele sînt necesari pentru a declanșa treapta de activare, sau determină o amplificare a intensității acesteia. S-a mai descris și o cale „scurt-circuitată", care nu necesită prezența lui C4 sau a lui C2.

Rezultatul acestor reacții pare să fie convertirea properdinei și a lui D la formele lor active ($\overline{P}$, și respectiv $\overline{D}$). Formarea lui $\overline{D}$ este urmată de o activare prin clivaj a lui B în prezența ionilor de magneziu și a componentei C3b sau a factorului de venin de cobră. Ca urmare a acestei reacții iau naștere două fragmente: un fragment mai important, Bb, și un altul, minor, Ba. Complexul C3bBb (sau CoVFBb) devine o cale alternativă a C3-convertazei. Situs-ul enzimatic activ este o parte din factorul Bb. Enzima proteolitică plasmina, tripsina sau pronaza pot să înlocuiască pe $\overline{D}$ în această reacție. Pe de altă parte $\overline{P}$ sau $\overline{P}$ se pot lega de C3bBb, crescînd stabilitatea și eficiența enzimei.

Sistemul properdinic poate fi activat de C3b care ia naștere prin procese care au loc în cadrul căii clasice de activare a complementului, posibil prin activarea trombinei sau a plasminei în cursul coagulării sîngelui, prin proteazele leucocitare eliberate prin degranulare etc. Odată format, C3b stimulează, prin intermediul unei „bucle de amplificare" (circuit de amplificare), formarea unei cantități și mai mari de C3b. Acest proces este modulat de către inactivatorul C3b.

Scanned with OKEN Scanner

Pe cale properdinică se produce o activare semnificativă a lui C3, activităţile biologice fiind calitativ identice celor observate ca urmare a activării de către C142.

7.2.4.5. ACTIVITĂŢI IMPLICATE ÎN APĂRAREA GAZDEI

Neutralizarea virusurilor acoperite cu anticorpi poate fi amplificată de Cl şi de C4. În cazul în care concentraţia anticorpilor este redusă trebuie să aibă loc o fixare a lui C3b, fie pe calea clasică fie prin calea alternativă, pentru a se obţine o neutralizare mai bună. Complementul poate fi deosebit de important în fazele iniţiale ale unei infecţii virale, atunci cînd cantitatea de anticorpi este redusă, aceasta reprezentînd un mecanism natural de rezistenţă care limitează capacitatea de infectare a omului de către virusuri.

C3 şi C5 pot să se fixeze pe mastocite şi să declanşeze eliberarea de histamină care să ducă la vasodilatare şi la inflamaţie. Aceleaşi componente pot determina un aflux de neutrofile, de monocite şi de eozinofile, oricare din aceste celule fiind capabilă să fagociteze în mod eficient microorganismele îmbrăcate cu C3b. O serie de lucrări arată că rolul lui C3b în amplificarea fagocitozei (opsonizare) s-ar realiza prin legarea particulei de fagocit, în timp ce fenomenul de ingestie propriu-zis ar putea fi declanşat prin legarea fragmentului Fc a anticorpului de „receptorul Fc" de pe suprafaţa membranei celulare. Inactivarea factorului C3b legat de celulă prin clivare şi transformare în C3d face să dispară capacitatea componentului de a realiza opsonizarea.

O relaţie similară între receptorii Fc şi C3b pare să intervină în citotoxicitatea celulară legată de anticorp. În cadrul acestui sistem unele celule limfoide (celulele K, killer — limfocite ucigaşe) se fixează pe celula-ţintă acoperită cu anticorpi prin intermediul receptorilor Fc pentru a realiza liza lor. Aceasta este accentuată dacă pe suprafaţa celulei-ţintă este prezent şi factorul C3b.

Sistemul complementului poate fi implicat în anumite aspecte ale imunităţii specifice mediate de limfocitele B şi T. Astfel s-a putut pune în evidenţă legarea particulelor învelite cu factori C3b şi C3d del imfocitele B, ce eace sugerează, aşa cum au arătat o serie de alte experimente, că C3 este necesar pentru formarea unora dintre anticorpi. Componentul C3b poate stimula producţia de către celulele limfoide de tip B a unei limfokine solubile, factor chemotactic pentru monocite. În fine, genele care reglează activitatea hemolitică a complementului seric la şoarece, cele care reglează nivelul componentului C3, precum şi nivelul factorilor B, C2, C4 şi C8 la om sînt legate de genele localizate în complexul major al histocompatibilităţii, care controlează antigenele şi funcţiile corelate cu recunoaşterea imunologică. Din acest punct de vedere este interesant faptul că limfocitele periferice de la om, precum şi celulele limfoide păstrate în culturi timp de cîţiva ani, au pe membrana lor factorul C4. Anticorpii faţă de C4 inhibă replicarea acestor limfocite cînd ele sînt expuse la celule „străine" în cadrul reacţiei încrucişate cu limfocite, ceea ce sugerează că C4 de pe membrana acestor celule joacă un rol în faza de recunoaştere a răspunsului imun.

Un alt factor, incomplet identificat, rezultat prin clivarea lui C3 sub acţiunea complexului C142 sau prin clivarea componentei C3 sau C5 prin

Scanned with OKEN Scanner

activare intravasculară pe calea properdinică, poate să inducă granulocitoză.

Componentul C3 activat pe calea preperdinică poate da naştere unor factori care amplifică capacitatea de răspîndire şi de fagocitare a macrofagelor.

C5 stimulează fagocitoza levurilor şi poate activa fagocitarea bacteriilor învelite cu C3. În ceea ce priveşte neutralizarea *in vitro* a endotoxinelor, şi protejarea animalelor de experienţă împotriva efectelor lor letale aceasta necesită prezenţa unor componente ale complementului din stadiile mai tardive ale activării, cel puţin pînă la C6.

Activarea întregii secvenţe de procese din cadrul sistemului complementului duce la liza virusurilor, a celulelor infectate cu particule virale, a celulelor tumorale, a micoplasmelor, protozoarelor, spirochetelor şi a majorităţii tulpinilor de bacterii. Apariţia infecţiilor cu Neiserii, în special la bolnavii care sînt deficitari în componentele finale ale complexului complementului ar putea sugera că acestea au un rol în bacterioliza anumitor bacterii.

7.2.4.6. DEFICITE CONGENITALE ALE CĂII CLASICE A COMPLEMENTULUI

Deficitul de Clq survine în asociere cu un grad sever de imunodeficienţă combinată, precum şi cu alte tulburări de tip hipogammaglobulinemic. La unii dintre aceşti bolnavi se poate restabili o concentraţie normală de Clq prin transplantare de măduvă osoasă.

Activitatea deficitară, sau lipsa inactivatorului factorului Cl (fie că este ereditară, cum este cazul angiodemului ereditar, fie că este dobîndită, cum este cazul limfoamelor) duce la o activitate exagerată a lui Cls, cu deteriorarea lui C4 şi a lui C2, urmată de eliberarea unei peptide vasoactive (o kinină) ceea ce are drept rezultat instalarea edemului localizat cu caracter episodic.

Bolnavii care au o deficienţă de Clr, C2 sau C4 prezintă o incidenţă crescută a unor boli ca vascularitele, lupusul eritematos sistemic, nefrita cronică, dermatomiozita, purpura Henoch-Schönlein şi artrita reumatoidă. Nu se cunosc cauzele care determină asocierea deficitelor acestor factori de complement şi a respectivelor manifestări clinice, dar, în cazul în care aceste boli au la origine un factor infecţios, asocierea ar putea fi rezultatul unor factori implicaţi în apărarea gazdei. Activitatea sistemului complementului facilitează eliminarea complexelor imune şi ineficienţa acestui sistem ar putea constitui o altă explicaţie a incidenţei crescute a acestor boli în prezenţa deficitelor factorilor de complement.

Genele care reglează nivelul factorilor din cadrul sistemului complementului, precum şi genele care influenţează răspunsul imun sînt, probabil, strîns legate pe acelaşi cromozom, şi este posibil ca un deficit al sistemului complementului să fie asociat cu un alt defect de imunitate care să predispună individul respectiv la dezvoltarea de boli autoimune. Indiferent care ar fi explicaţia, frecvenţa acestor asocieri justifică investigarea complexului complementului la aceşti bolnavi.

Unii bolnavi cu deficit de C2 fac infecţii septicemice extrem de grave, deşi majoritatea celor cu astfel de deficite nu prezintă probleme, probabil din cauza protecţiei pe care o oferă calea alternativă. O reducere a nivelului factorului B la valori în jurul a 50% din cele normale este uneori observată în

Scanned with OKEN Scanner

asociere cu deficitul de C2, bolnavii care prezintă ambele deficite fiind în mod deosebit expuși la infecții.

Deoarece C3 poate fi activat de C142 sau pe calea alternativă, deficitele care apar la nivelul uneia dintre cele două căi pot fi, cel puțin parțial, compensate de calea alternativă. În absența lui C3 însă, fragmentele chemotactice ale lui C3 și C5 nu mai pot să ia naștere și drept urmare opsonizarea bacteriilor se face ineficient. S-a constatat că persoanele care prezintă o lipsă congenitală de C3 suferă de infecții repetate și severe cu piococi.

În general se poate afirma că bolnavii care suferă de deficite ale factorilor din sistemul complementului prezintă o simptomatologie variată din punct de vedere clinic. Astfel, persoanele cu deficit de C5 fac adesea lupus eritematos sistemic, infecții piogenice, dermatită seboreică, diaree și infecții locale sau sistemice repetate determinate de enterobacteriacee și de stafilococi. Scăderea nivelului lui C5 se însoțește de o reducere a factorului chemotactic și o capacitate scăzută de opsonizare. Persoanele cu deficit de C6 sînt deasemenea expuse la infecții repetate, iar cele cu deficit de C7 fac fenomene vasculare de tip maladie Raynaud.

7.2.4.7. DEFICITELE FACTORILOR DIN CALEA ALTERNATIVĂ

Primul deficit identificat la nivelul căii properdinice a fost un deficit de C3, secundar unei catabolizări excesive a acestui factor, care se datora lipsei inactivatorului lui C3b, factor esențial în reglarea activității căii alternative. Acest tip de deficit permite o circulație prelungită a lui C3b ceea ce are drept rezultat o activare constantă a căii alternative, asociată cu efectele cunoscute. Deficitul a putut fi corectat în acest caz prin administrarea de plasmă sau de inactivator purificat.

O altă categorie de bolnavi cu un catabolism exagerat al lui C3 sînt bolnavii cu lipodistrofie parțială sau cei cu nefrită proliferativă. Un mare număr de nou-născuți prezintă deficite moderate sau reduse a mai multor componente ale sistemului complementului, și pot avea chiar deficite globale de complement. Peste 50% din nou-născuți au un deficit de factor B din calea properdinică. Se crede în prezent că această a doua cale, servește drept mecanism de rezervă care permite activarea factorului C3, un factor de importanță esențială pentru întreaga activitate a sistemului, în acele cazuri în care nivelul anticorpilor specifici nu este suficient pentru o activare completă a căii clasice.

Datorită naturii esențiale a sistemului complementului în cadrul apărării gazdei împotriva infecției, deficitele funcției complementului trebuie luate în considerație în patogenia tuturor bolnavilor cu infecții repetate sau cu boli de colagen. Frecvența cu care astfel de deficite ale factorilor sistemului complementului este detectată, justifică investigarea cu ajutorul unor teste de triaj a acestor bolnavi.

7.2.4.8. COMPLEMENTUL ÎN BOLILE CUTANATE

Studii recente au arătat că sistemul complementului este implicat în patogenia unui mare număr de tulburări imunologice. Aceste tulburări includ deficitele ereditare ale complementului, bolile autoimune, bolile cu complexe imune și altele.

Scanned with OKEN Scanner

Deficitele sub-componentelor lui C1. În unele afecțiuni cu imunodeficiență (agamaglobulinemie și imunodeficiența combinată gravă) s-a constatat o concentrație redusă, sau absența componentului C1q. Deficitul de C1r a fost descris în asociere cu numeroase tipuri de infecții, inclusiv infecții cutanate, precum și cu lupusul eritematos și vascularite grave.

Deficitul de C2 a fost găsit în lupusul eritematos, sindromul Henoch-Scönlein, purpura alergică, vascularite cronice, în dermatomiozită, boala Hodgkin, leucemia limfoidă cronică, dermatita heprpetiformă etc.

În cazurile cu *deficit de C3* s-a observat prezența unor erupții cutanate asociate cu artralgii, iar *deficitul de C4 și C5* este asociat cu apariția unor leziuni care amintesc pe cele din lupusul eritematos diseminat, și pare să fie asociat și cu modificări ale complexului HLA.

Deficitul de C6 a fost descris la un bolnav cu sindrom artritic și cutanat determinat de gonococ, al cărui ser era lipsit de activitate bactericidă.

Deficitul de C7 a fost evidențiat în unele cazuri de sindrom Raynaud, în sclerodactilie și telangiectazie.

Deficitul de C8 s-a descris la un bolnav cu infecții gonococice prelungite și diseminate.

Deficitul de inhibitor al lui $C\bar{1}$. Absența, sau deficitul funcțional al inhibitorului lui $C\bar{1}$ are drept rezultat instalarea unei boli rare, edemul angioneurotic ereditar, caracterizată prin episoade de edem localizat la orice nivel al tegumentelor, la nivelul mucoasei gastrointestinale, al mucoasei aparatului respirator și a celui urogenital.

Deficitul de inactivator al componentului C3b determină o susceptibilitate crescută față de infecții cu microorganisme ca Haemophillus influenzae, Neisseria meningitidis, și tulpini de streptococ hemolitic. Acești bolnavi mai pot prezenta urticarie indusă de factori fizici, și sindrom Klinefelter.

Boli cutanate asociate cu activarea complexului complementului. Un mare număr de afecțiuni cutanate, inclusiv boala complexelor imune și bolile autoimune, comportă o activare a complementului.

În *lupusul eritematos sistemic* pot să se formeze complexe imune in vivo determinate de autoanticorpi specifici pentru variate țesuturi, pentru unele celule sau macromolecule (ARN, ADN). Unele din aceste complexe pot să se fixeze în țesuturi, în timp ce altele rămîn în circulație activînd sistemul complementului; se pare că există o bună corelație între capacitatea serică de legare a ADN-ului, creșterea activității componentului C3i, scăderea corespunzătoare a concentrației factorilor C3, C4 și CH50 (hemoliză 50%), și activitatea bolii. S-a demonstrat că în serul bolnavilor cu lupus eritematos sistemic apare o cantitate crescută de factori de degradare a complementului. Astfel, 68% dintre acești bolnavi prezintă concentrații crescute de C3d, și 46% au valori crescute de Ba. Se pare că factori serici de tip 7S și 19S pot activa calea alternativă a complementului la bolnavii cu LES. Aceștia prezintă deasemenea depuneri de imunoglobuline și complement la joncțiunea dermo-epidermică și în peretele vascular. Dintre componentele complementului au fost identificate în aceste depuneri C1q, C3, C4, properdina și factorul B. Aceste date sugerează că atît calea clasică cît și calea alternativă a complementului sînt implicate. Pe de altă parte depuneri de factori din sistemul complementului au mai fost descoperite și în alte organe-țintă ale acestei boli, în deosebi în rinichi.

Scanned with OKEN Scanner

În ciuda prezenței complexelor imune și a componentelor sistemului complementului, la nivelul leziunilor cutanate ale LES există un număr foarte redus de leucocite polimorfonucleare; se crede că acest lucru s-ar datora prezenței unui inhibitor seric.

Complementul pare să fie implicat în lupusul eritematos sistemic și în alte moduri. Astfel, s-a descris scăderea procentului mediu de celule T la bolnavii cu LES, numărul acestor celule fiind extrem de redus în perioadele de exacerbare a maladiei, reducere mediată probabil de complement.

În *vascularitele sistemice* s-a demonstrat o scădere a complementului la 50% din bolnavi, asociată adesea cu crioglobulinemie și prezența factorului reumatoid.

La unii bolnavi se constată prezența componentului C3d legat de pereții vaselor cutanate. Deasemenea, atît C3d cît și C5 se găsesc sub formă de depozite neomogene în membrana bazală și în vasele cutanate.

În boala Gougerot-Ruiter s-a constatat prezența unor factori ai complementului (C3/C3c) sub formă de depuneri în peretele vascular, identificați prin metode de imunofluorescență.

În vascularita necrozantă s-a demonstrat prezența de Ig, complement și fibrinogen, sub formă de depozite în pereții vasculari și în spațiile perivasculare. La acești bolnavi se constată un consum exagerat de factori ai complementului, probabil din cauza prezenței de complexe imune în ser. Componentele din fazele inițiale ale activării complementului sînt consumate în mod preferențial, în timp ce componentele din fazele tardive ale activării complexului sînt foarte puțin afectate.

Implicarea complementului în vascularitele sistemice și în formele cutanate pare să fie asociată cu o activare generalizată a mecanismelor de coagulare și fibrinoli.

Urticaria. La unii bolnavi cu urticarie se observă adesea anomalii ale complexului complementului, deși acestea nu sînt constante. În urticaria localizată la cald s-a constatat o scădere a nivelului complementului seric și se pare că activarea pe calea alternativă a complementului ar avea un rol în această manifestare. Bolnavii cu urticarie dobîndită la rece prezintă un nivel semnificativ redus de alfa-1-antitripsină, precum și al activității totale a antitripsinei, iar bolnavii cu edem angioneurotic au activități reduse de alfa-1-antitripsină și anti-chimotripsină.

În *purpura anafilactoidă* este deasemenea posibilă o implicare a complementului, în asociere cu o creștere a concentrației crioglobulinelor.

În *lichenul amiloidozic*, se observă prezența de depuneri de IgG, IgA și IgM, precum și de C3, în aproximativ 70% din cazuri.

Sistemul complementului este implicat și în *dermatita atopică* în cursul căreia se notează o reducere semnificativă a activității totale a complementului, precum și a activităților hemolitice ale factorilor C2 și C3. S-a demonstrat că nivelul factorului B și al factorului C4 este redus la copiii cu astm bronșic și dermatită atopică.

În *herpes gestationes* se constată o scădere a titrului CH50 atît în calea clasică cît și în cea alternativă la mamă, și o reducere a titrului CH50 în cadrul căii clasice la făt. Folosind tehnica imunofluorescenței s-a observat la nivelul leziunilor prezența unor depuneri de C3, C4 și C5, precum și a IgG, în timp ce în tegumentele intacte ale nou-născutului se constată depuneri de C3 și C4.

Scanned with OKEN Scanner

Aproape toate serurile obținute de la acești bolnavi conțin un factor, factorul HG (herpes gestationes), capabil să determine o depunere de component C3 în membrana bazală a tegumentului normal.

Psoriasis. Încă din 1970 s-a pus în evidență în serul bolnavilor de psoriasis prezența anticorpilor îndreptați împotriva stratului cornos. Acești anticorpi se fixează in vivo pe stratul cornos în toate leziunile evolutive de psoriasis. Adesea se asociază și depunerea de C3 și/sau C4, care se reduce în leziunile pe cale de vindecare.

Pemfigus. La mulți din bolnavi se constată o activitate serică crescută de legare a C1q marcat cu Iod ^{131}, ceeace sugerează prezența unor complexe imune circulante. Imunoglobuline G ca și factorii C1, C3, C4, properdina și factorul B apar sub formă de depuneri în spațiile intercelulare la nivelul leziunilor cutanate. Se constată deasemenea și un consum crescut al factorilor complementului în lichidul din bulele de pemfigus. Acest fluid conține factor B activat, fragmente de C3 și are și o activitate anticomplementară.

În membrana bazală a bolnavilor cu *pemfigoid bulos* se constată prezența unor depuneri de imunoglobuline, ca și a factorilor C1q, C3, C4, a properdinei și a factorului B, iar în lichidul din leziunile buloase se constată un consum crescut de complement.

În *dermatita herpetiformă* se poate evidenția prezența unor depozite lineare de IgA și de C3 la nivelul membranei bazale și sub lamina bazală. În ciuda unei concentrații normale de complement se constată o activitate serică anticomplementară.

Bolile cutanate infecțioase se pot însoți de prezența unor crioglobuline de tip mixt care conțin IgG, IgM, IgA, factor reumatoid, C3 și C1q cum s-a observat la bolnavii cu reacții acute în cadrul leprei lepromatoase. Prezența de complexe imune și a proteinei C-reactive în cazurile de lepră duce la o scădere a nivelului complementului.

În *candidoza cutanată* acumularea de neutrofile în epiderm și sub stratul cornos constituie o trăsătură caracteristică a bolii. Factorii solubili produși de către organismele infectante din epiderm difuzează în dermul papilar și activează calea alternativă a complementului, generînd o activitate chemotactică iar aceasta asigură acumularea neutrofilelor. Aceste infiltrate nu pot elimina microorganismele invadante, dar opresc pătrunderea lor în profunzime.

În *infecțiile virale*, bolnavii cu leziuni de varicelă și leziuni provocate de herpes Zoster sau unele tulpini de herpes simplex, prezintă anticorpi fixatori de complement specifici față de unele antigene virale. S-a demonstrat că neutralizarea virusurilor de către anticorpii din serul bolnavilor cu diferite infecții virale este stimulată de sistemul complementului.

BIBLIOGRAFIE

AGOSTONI, A. — Clinical Aspects of Complement-mediated Diseases, Proceedings of the Bellagio Meeting, 1984 I, 123—124, Karger AG, Basel.

ALLISON A. C., BHAMARAPRAVATI N., COCHRANE C. G., FITCH F., LACHMANN P., NGU, J. L., WINCHESTER, R. J. — Le rôle des complexes immunes en pathologie, Rapport Groupe Scientifique de l'OMS, 1976, Sept., Genève.

ANSTAD Y., MORK N. Y. — Effects of short-wave UV radiation on delayed hypersensitivity in the guinea-pig, *Br. J. Dermat.*, 1983, 108, 63—67.

BACH A. F., GOOD R. — Clinical Immunology Academic Press Inc., London, 1979.,

Scanned with OKEN Scanner

BACH A. F. — Les maladies auto-immunes dues à des autoanticorps antirécepteurs *Triangle*, 1975, XXV, 2/3, 71—78 şi 79—86.
BARDANA E. J. — A Conceptual Approach to Immunodefficiency, *Med. Clin. North* America, 1981, 65,5.
BASS A. D. — The Functions of Eosinophils, *Ann. Int. Med.*, 1979, 91, 1, 120—121.
BACHELOR J. R. — Le rôle de la génétique dans l'autoimmunité, *Triangle*, 1985, XXV, 2/3, 85.
BISGAARD H., LERCHE A., KRISTENSEN J. — Leukotriene and histamine-induced increases in vascular permeability and interstitial transport in the skin, *J. Invest. Dermatol.*, 1985, 5, 427—430.
BRAATHEN L. B. şi col. — Human epidermal Langerhans cells are more potent than blood monocytes in inducing some antigen specific T-cell responses, *Br. J. Derm.*, 1983, 108, 139—146.
BRAATHEN L. B., BJERCKE S., THORSBY E. — The antigen-presenting function of human Langerhans cells, *Immunobiology*, 1984, 168, 310—312.
BURNHAM T. K. — Antinuclear antibodies, *Arch. Dermatol.*, 1978, 114, 1343—1349
BURRALL A. B., HUNTLEY A. — Urticaria and angioœdema, *Clin. Rev. Allergy*, 1985, 3, 95—116.
CALLEWAERT D. M. — Natural cytotoxicity, *Nat. Immun. Cell Growth Regul.* 1985, 4, 61—77.
CAVAGNI G. — Valutazione dei markers in allergologia pediatrica, *Boll. Ist Sieroter, Milan.*, 1984, 63, 4, 278—289.
CHANDRA R. K., COOPER M., HITZIG W. H., ROSEN F. S., SELIGMANN M., SOOTHILL J., TERRY R. — Immunodeficiency, Report of a WHO Scientific Group, 1978, Nov., Geneva, 630.
CHARPIN J. — Allergologie, Flammarion, Médecine-Sciences, Paris, 1983.
COMEN R. L. — Dynamics of Langerhans cells in genetically-defined murine epidermal cell cultures, *Br. J. Derm.*, 1984, 110, 257—263.
COOPER E. L. — General Immunology, Pergamon Press, London, 1983.
CUNNINGHAM A. J. — Understanding Immunology, Academic Press, New York, 1978
CZERNIELEWSKI J. — Epidermal Langerhans cells, *J. Invest. Derm.*, 1985, 5, 424—427.
DENMAN A. M. — Anti-lymphocytic antibody and autoimmune disease. A review, *Clin. Exp. Immunol.*, 1979, 5, 217—249.
DIXON F. J., KUNKEL H. G. (sub red.), Advances in Immunology, Academic Press, New York, 1979.
DORF M. E., BENACERRAFF N. — Suppressor cells and immunoregulation, *Ann. Rev. Immunol.*, 1984, 2, 127—158.
EDELSON R., FINK J. M. — The immunologic functions of the skin, *Sci. Amer.*, 1984, 34—42.
ERFFMAYER, I. E., HOLMAN N. I. — Allergic syndromes determined by physical exercise, *Texas Med. J.*, 1984, 102—107.
FERGUSON J. şi col. — Irritant and allergic epicutaneous test reactions. A comparative study of their infiltrative infiltrates using monoclonal antibody labelling, *Br. J. Derm.*, 1984, 111 (Suppl.), 26, 15.
FITZPATRICK T., EISEN G., WOLFF K., FREEDBERG, M., AUSTEN K. F., Dermatology in General Medicine, McGraw Hill Book Co., New York, 1979.
FORD G. P. şi col. — The response of seborrheic dermatitis to ketoconazole, *Br. J. Derm*, 1984, Suppl. 111, 26—28.
GIGLI I. — The dermatologic significance of the complement system, Dermatology update, Elsevier, New York, 1982, 91—109.
GIGLI I., MIESCHER P. A., MULLER-EBERHARDT N, J. — (sub red.) — Immunodermatology, Springer Verlag, Berlin, 1983.
GILLILAND B. C. — Serum sickness and immune complexes, *New Engl. J. Med.*, 1984, 311, 22, 1435—1436.
GORING H. D., RAITH L. — Diagnostik in der Dermatologie, VEB Georg Thieme, Leipzig, 1981.
GORING H. D. — Angeborene Immundefekte, *Derm. Monatsch.*, 1983, 6, 357—371.
GUILLET G., JUHNE R. — Urticarial vasculitis with shock, leukopenia and thrombocytopenia, possibly due to anaphylatoxin release, *Br. J. Derm.*, 1983, 108, 605—608.
HARRIS T. J. şi col. — Distribution of major histocompatibility antigens in normal skin, *Br. J. Derm.*, 1983, 109, 623—633.

Scanned with OKEN Scanner

SAMUELSON B. — Leukotrienes, Role in Allergy and Inflammation, Proc. XVI-th Internat. Cong. Dermatol, Tokyo, May, 1982, 27—43.
SINGER K. K. — Pathogenesis of autoimmunity in pemphigus, *Ann. Rev. Immunol.*, 1985, 3, 87—108.
SMITH A. J., CANTRELL A. D. — Interleukin 2 regulates its own receptors, *Proc. Nat. Acad. Sci.* USA, 1985, 82, 864—868.
STINGL G. —Role of epidermal Langerhans cells in the immune response, Recent Advances in Clinical Immunology, 1983, 3, 1—8.
SUSUMU T. — The molecules of the Immune System, *Scient. Amer.*, 1985, 253, 10.
THORBECKE G. J. şi col. — The Langerhans cell as a representative of the Accessory Cell System in Health and Disease, Immunobiology, 1984, 168, 313—324.
TOMASI R. B. (Jr.) — Mechanisms of Immune Regulation at Mucosal Surfaces, *Rev. Inf. Dis.*, 1983, 5, 784—790.
TURK J. L. — Relation between delayed hypersensitivity and cell-mediated immunity, *J. Roy. Soc. Med.*, 1979, 72, 243—245.
TURK J. L. — Current Topics in Immunology, Butler & Tanner, London, 1981.
VALCURONE G. — Immunomodulators and Allergy, *Boll. Ist. Sieroter. Milan.*, 1985, 64, 3.
WANGL A. G. şi col. — Polyclonal B-cell activation and increased lymphocyte helper-suppressor ratios in discoid LE, *Br. J. Derm.*, 1984, 110, 665—669.
WEBSTER A. D. B. — Laboratory investigation of primary deficiency of the lymphoid system, *Clin. Immunol & Allergy*, 1985, 5, 3.
WECHSLER H. L. — Lupus Erythematosus. Editorial, *Arch. Dermatol.*, 1983, 119, 11, 877—883.
WEIR D. M. — Macrophage signal recognition, Agents & Actions, 1984, 15, 1/2
WOLF K. — The Langerhans cell and the epidermis. An integrated immune system, *J. Derm.*, 1983, 10, 401—410.
YATIS M. V. şi col. — Early diagnosis of infantile seborrheic dermatitis and atopic dermatitis, *Br. J. Derm.*, 1983, 108, 633—645.
ZACHARY C. B. şi col. — Quantitative analysis of T-lymphocytes subsets in atopic eczema using monoclonal antibodies and flow cytofluorometry, *Br. J. Derm.*, 1983, 108, 411—412.

7.3. MANIFESTĂRI CUTANATE ALERGICE

7.3.1. URTICARIA ŞI EDEMUL QUINCKE

7.3.1.1. URTICARIA

Urticaria este o reacţie vasculară cutanată care poate fi provocată de stimuli variaţi şi se caracterizează prin apariţia bruscă pe piele, şi uneori pe mucoase, a unor plăci eruptive efemere, eritemato-edematoase, intens pruriginoase.

Urticaria este o manifestare comună; 15—20% din populaţie prezintă unul sau mai multe episoade de urticarie în cursul existenţei. În funcţie de durata evoluţiei sale urticaria este clasificată în forma acută, întîlnită în special la tineri, şi forma cronică, mai frecventă la femei de vîrstă medie.

Aspectele clinice. Urticaria se prezintă ca o erupţie constituită din papule sau plăci reliefate eritematoase, mai palide la centru, cu aspect porţelaniu, de consistenţă elastică. Leziunile apar pe orice zonă de tegument şi pe mucoase, în pusee localizate sau generalizate. Elementele urticariene au dimensiuni variabile, dela papule mici cu diametrul de cîţiva milimetri pînă la plăci întinse măsurînd mai mulţi centimetri. Sînt bine delimitate, rotunjite sau policiclice, cînd confluează în placarde mai mari. Apar brusc, precedate şi însoţite de prurit intens, asociat uneori cu senzaţie de arsură. Placa urticariană are un caracter efemer, reducîndu-se treptat şi dispărînd în cîteva

Scanned with OKEN Scanner

ore fără să lase urme. Alte elemente eruptive continuă să apară timp de mai multe zile, săptămîni, sau mai multe luni. Leziunile care persistă mai mult de 24 de ore nu reprezintă adevărate plăci urticariene ci un alt tip de reacție vasculară, cum ar fi spre exemplu, eritemul polimorf sau o vascularită.

În zonele cu țesut lax, la pleoape, buze, regiunea genitală, plăcile urticariene prezintă un edem moale, mai difuz, iar la nivelul palmelor, plantelor

Fig. 7.6. — Urticarie acută

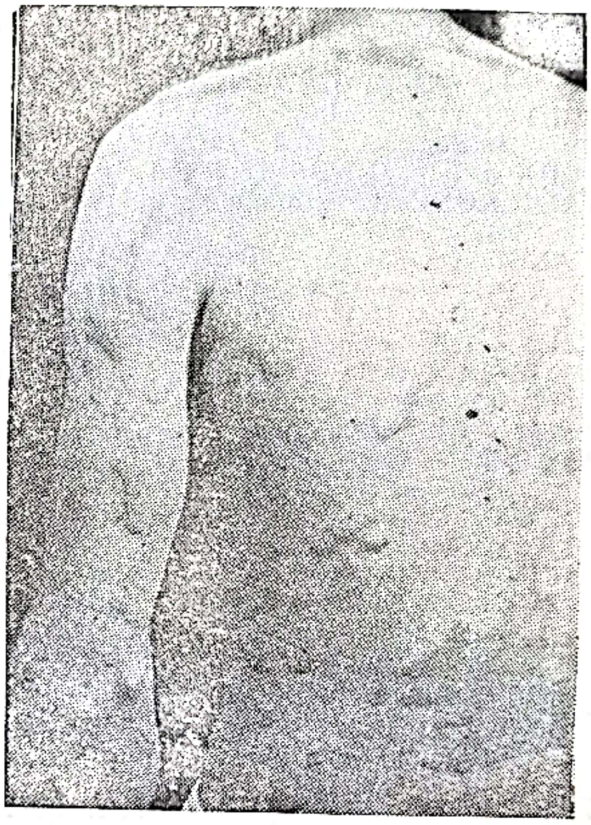


Fig. 7.7. — Urticarie figurată

și în pielea capului se formează papule de dimensiuni mai mici, de consistență mai fermă, foarte pruriginoase, însoțite uneori de senzații dureroase. Pruritul este adesea intens, uneori insuportabil, determinînd insomnii și iritabilitate; se poate asocia cu senzație de arsură și furnicături.

Leziuni la nivelul mucoaselor apar în cursul unor manifestări alergice grave, cum este edemul Quincke sau reacțiile anafilactice asociate cu urticarie, și determină tulburări funcționale locale, cum este edemul glotic cu alterări ale fonației și respirației, care pot lua un caracter dramatic.

Starea generală rămîne deobicei nemodificată. Formele mai severe se însoțesc de ascensiune febrilă (39°—40°C), alterarea stării generale și alte simptome: răgușeală, dispnee, fotofobie, artralgii, mialgii, cefalee, hipotensiune, mai rar semne de ischemie cardiacă și oligurie, urmate, la sfîrșitul puseului, de un debaclu poliuric, vomismente și diaree. Aceste manifestări pot fi provocate direct prin extinderea erupției sau indirect prin intermediul mediatorilor farmacologici.

Histopatologie. Placa urticariană este inițial pur edematoasă; edemul ocupă dermul mijlociu și superior progresînd apoi spre epiderm. El este

Scanned with OKEN Scanner

ore fără să lase urme. Alte elemente eruptive continuă să apară timp de mai multe zile, săptămîni, sau mai multe luni. Leziunile care persistă mai mult de 24 de ore nu reprezintă adevărate plăci urticariene ci un alt tip de reacție vasculară, cum ar fi spre exemplu, eritemul polimorf sau o vascularită.

În zonele cu țesut lax, la pleoape, buze, regiunea genitală, plăcile urticariene prezintă un edem moale, mai difuz, iar la nivelul palmelor, plantelor

Fig. 7.6. — Urticarie acută

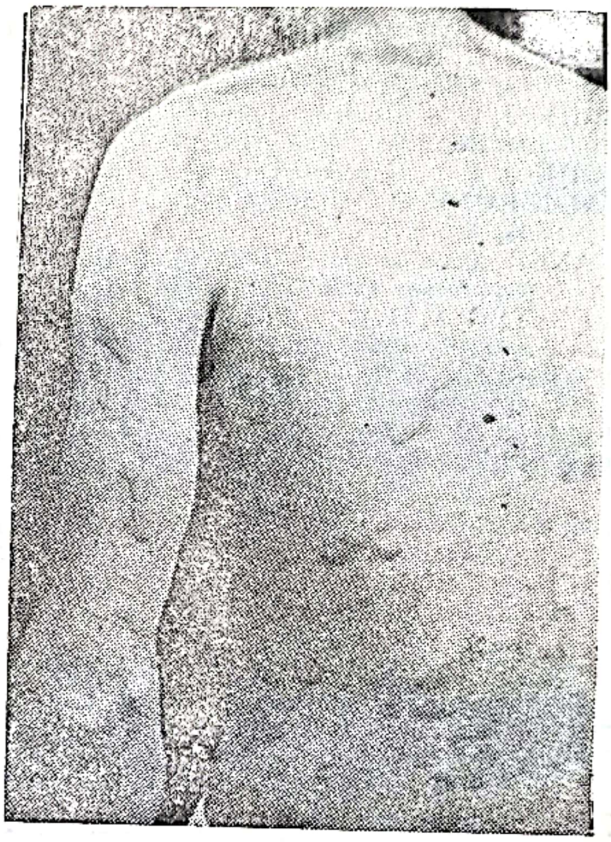


Fig. 7.7. — Urticarie figurată

și în pielea capului se formează papule de dimensiuni mai mici, de consistență mai fermă, foarte pruriginoase, însoțite uneori de senzații dureroase. Pruritul este adesea intens, uneori insuportabil, determinînd insomnii și iritabilitate; se poate asocia cu senzație de arsură și furnicături.

Leziuni la nivelul mucoaselor apar în cursul unor manifestări alergice grave, cum este edemul Quincke sau reacțiile anafilactice asociate cu urticarie, și determină tulburări funcționale locale, cum este edemul glotic cu alterări ale fonației și respirației, care pot lua un caracter dramatic.

Starea generală rămîne deobicei nemodificată. Formele mai severe se însoțesc de ascensiune febrilă (39°—40°C), alterarea stării generale și alte simptome: răgușeală, dispnee, fotofobie, artralgii, mialgii, cefalee, hipotensiune, mai rar semne de ischemie cardiacă și oligurie, urmate, la sfîrșitul puseului, de un debaclu poliuric, vomismente și diaree. Aceste manifestări pot fi provocate direct prin extinderea erupției sau indirect prin intermediul mediatorilor farmacologici.

Histopatologie. Placa urticariană este inițial pur edematoasă; edemul ocupă dermul mijlociu și superior progresînd apoi spre epiderm. El este

Scanned with OKEN Scanner

datorit unei vasodilatații brutale și creșterii permeabilității capilarelor. La exoseroză se adaugă o exocitoză discretă, constituită din limfocite și polinucleare cu procent ridicat de eozinofile, ce contribuie la autolimitarea leziunii.

Variante morfo-clinice. În afară de urticaria comună există și forme de urticarie mai rare:

În funcție de culoarea leziunilor se distringe urticaria rubra, de culoare roșie-închisă, urticaria liliachie, porțelanie etc.

După dimensiunile și forma elementelor eruptive, se recunoaște urticaria colinergică cu papule mici de 1—4 mm diametru și urticaria gigantă cu plăci mari, prezentînd adesea contur geografic. O formă particulară de urticarie este eritemul marginat, descris de Marfan, cel mai adesea de origine medicamentoasă, caracterizat prin plăci întinse care se turtesc la centru, în timp ce periferia se extinde în pată de ulei, luînd forme circinate.

În unele cazuri de urticarie acută, la elementele papuloase se adaugă vezicule sau bule, aspect relativ frecvent întîlnit, după unii autori. Astfel în cursul unui puseu obișnuit de urticarie, se pot observa elemente, mai ales în spațiile interdigitale, care se acoperă de o veziculă sau o bulă cu conținut seros. Aceste forme de urticarie pot preta la confuzii cu eritemul polimorf-bulos sau cu dermatita Dühring-Brock.

Urticaria hemoragică și pigmentară este întîlnită aproape exclusiv la sugari și copii mici. Odată cu creșterea în vîrstă, puseurile se distanțează, devin mai discrete, ca apoi să dispară complet. Leziuni pulpurice și echimotice se mai pot întîlni la unii adulți la nivelul mambrelor inferioare; maculele brune reziduale trebuie deosebite de cele din urticaria pigmentară.

Mai amintim urticaria psudo-flegmonoasă, formă foarte rară asociată cu febră, limfangită și adenopatie. Prezența concomitentă a elementelor urticariene tipice și evoluția rapidă și spontană a celor două tipuri de leziuni permit precizarea diagnosticului.

O formă supra-acută de urticarie gangrenoasă se poate întîlni la cașectici, debili sau după urticarii hemoragice mai întinse.

Forme evolutive. Urticaria comună se împarte din punct de vedere evolutiv într-o formă acută și o formă cronică la care se adaugă o formă de trecere sub-acută, recidivantă. Forma acută, cea mai frecventă, reprezentînd două-treimi din totalul cazurilor, debutează brusc la tineri, în special la atopici, la cîteva secunde sau minute de la expunerea la alergenul determinant și ia aspectul unui episod zgomotos dar fugace, fiind mediată prin anticorpi IgE. La alți bolnavi erupția apare după ore sau zile dela stimulul determinant, formă care nu pare să fie provocată printr-un mecanism imunologic ci s-ar datora unei eliberări directe de histamină de către o serie de alimente care produc, după digestia enzimatică, polipeptide puternic eliberatoare de histamină. Puseul de urticarie acută este deobicei rapid evolutiv. Durata medie a unei urticarii acute este de 4—7 zile, putîndu-se extinde pînă la 3 săptămîni.

Urticaria subacută, recidivantă, se caracterizează prin pusee ce se repetă la intervale variate, mai lungi decît durata episoadelor eruptive. Această formă reprezintă adesea trecerea spre urticaria cronică.

Se pot defini ca urticarii cronice manifestările ce depășesc șase săptămîni sau erupțiile urticariene care se repetă lunar pe o perioadă de minimum 6 luni. Puseurile eruptive pot fi subintrante, menținîndu-se luni de zile.

S-au observat puseuri mai spațiate, cu persistența între ele a unor elemente ușor infiltrate care devin periodic mai turgescente. Unele forme de urticarie cronică pot să se prelungească pe perioade îndelungate de timp cu puseuri rare, discrete, asociate adesea cu tulburări digestive. Urticaria cronică prezintă eflorescențe circumscrise, de consistență fermă, de dimensiuni mai mici. Nu îmbracă niciodată tipul hemoragic sau veziculo-bulos. Pruritul constituie simptomul principal al afecțiunii; el precede puseele eruptive, este de intensități variabile dar permanent și generează prin scărpinat escoriații și lichenificări. Urticaria cronică constituie 35%—50% din totalul cazurilor de urticarie.

7.3.1.2. ANGIOEDEMUL QUINCKE

Un aspect clinic distinct față de urticarie, dar avînd la bază aceleași mecanisme etiopatogenice este edemul Quincke. Acest edem acut circumscris constitue manifestarea locală a unei boli generale alergice de tip umoral, care poate interesa anumite teritorii ale tegumentului și mucoaselor și poate evolua uneori cu puseuri repetate în tot cursul vieții. Prin caracterul acut, grav, uneori dramatic pe care îl poate lua, necesită de urgență aplicarea unui tratament intensiv.

Boală relativ frecventă edemul Quincke apare de predilecție la adulți tineri (22—24 de ani) mai ales la femei. Boala este rar observată înainte de 7 ani și peste 65 de ani.

Aspecte clinice. La nivelul tegumentului edemul Quincke ia aspectul unor tumefacții edematoase, elastice, ce depășesc suprafața pielii cu 2—10 mm, localizate de predilecție pe părțile descoperite și bogate în țesut lax: la nivelul feței, obrajilor, pleoapelor, buzelor, producînd asimetria trăsăturilor, mai rar la nivelul mîinilor sau picioarelor, la nivelul organelor genitale sau în alte teritorii. Tumefacțiile nu au limite precise, păstrează colorația normală a pielii sau iau o tentă roz-palidă; la apăsare nu lasă godeuri. Procesul de exoseroză difuză ce stă la baza acestor manifestări începe la nivelul hipodermului, însoțindu-se de o senzație de tensiune. Progresiunea edemului în derm schimbă aspectul tumefacției, care devine mai dură, mai bine delimitată și se însoțește de prurit, luînd pe alocuri forma unei urticarii gigantice. Cînd accesele de edem se repetă timp îndelungat la nivelul feței, aceasta ia un aspect buhăit, deformat, cu buze îngroșate.

Intensitatea și frecvența atingerilor mucoase conferă adevărata gravitate a acestei boli. Edemul lingual poate tulbura masticația și fonația. Limba tumefiată poate umple cavitatea bucală și proemină între arcadele dentare. Vălul palatin, lueta și amigdalele pot fi deasemenea interesate. Alteori tumefierea poate fi limitată, adiacentă la rebordul gingival, simulînd un abces dentar. Edemul laringelui și glotei determină manifestări variate, de la simpla jenă locală cu disfagie și citeodată cu disfonie pînă la dispnee supărătoare (5% din cazuri) și senzație de sufocare. Edemul laringian se poate instala concomitent cu cel buco-faringian. Debutul este brusc, cu sufocare, senzație de obstacol la nivelul feței anterioare a gîtului, afonie, tendință la asfixie. Bolnavul agitat, prezintă tiraj suprasternal și poate expectora sînge. Acest tablou dramatic durează cîteva secunde pînă la o jumătate de oră, pentru ca apoi respirația să se restabilească progresiv. Vocea rămîne abia perceptibilă timp de cîteva ore. În unele cazuri, în lipsa unei intervenții

Scanned with OKEN Scanner

terapeutice imediate, edemul progresează fulgerător, asfixia putînd să fie letală. Edemul laringian se poate asocia cu edem traheo-bronșic, simulînd crize astmatiforme.

Tulburări digestive se observă destul de des (4,5% din cazuri), edemul la nivelul intestinului traducîndu-se printr-un debaclu diareic. Edemul cerebromeningeal determină cefalee, ameţeală, crize comiţiale, afazii, pierderea cunoștinței, diferite plegii. Edemul Quincke este asociat adesea cu urticarie gigantă care îl precede sau îi urmează, cu dermatita atopică, rinită sau astm, mai rar cu șocul anafilactic.

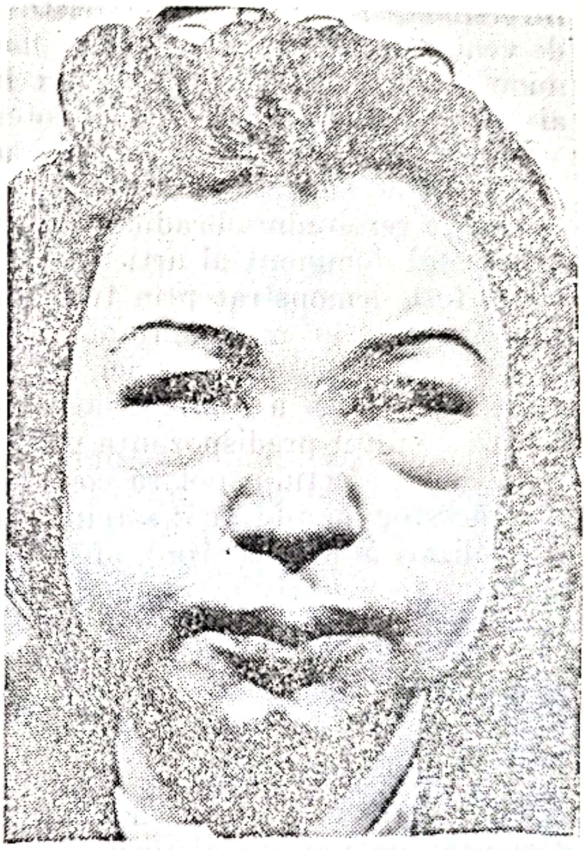


Fig. 7.8. — Edem angioneurotic

După evoluție edemul Quincke poate fi acut sau cronic. Forma acută, cu debut brusc, reprezintă de cele mai multe ori un edem angioneurotic accidental. Forma cronică debutează printr-un puseu acut, după care afecțiunea continuă să evolueze cu crize subintrante sau recidivante, intermitente, luni sau ani de zile.

7.3.1.3. ETIOPATOGENIA URTICARIEI ȘI A ANGIOEDEMULUI QUINCKE

Urticaria și angioedemul pot fi determinate de variați factori ce acționează prin mecanisme patogenice diferite. Aceste manifestări pot fi clasificate pe criterii etiopatogenice în forme care se datoresc unor mecanisme imunologice sau non-imunologice.

Se admite că o treime din urticarii sînt de natură alergică, mediate de factori umorali. Se datoresc unor reacții anafilactice cu anticorpi IgE ce determină eliberarea de histamină și alți mediatori (tipul I de reacții alergice). Mai rar intervin și alte clase de anticorpi (IgG și IgM) cu rol patogenic mai redus. Tipul II de reacții citotoxice mediate de anticorpi poate deasemenea să fie implicat în formarea de anafilatoxine prin activarea complementului.

O altă categorie de erupții urticariene, cum sînt cele medicamentoase, din boala serului, din bolile autoimune, bolile sistemice etc., se încadrează în tipul III de reacții alergice datorite complexelor imune ce se depun în pereții vasculari unde fixează și activează complementul cu formarea de anafilatoxine, ducînd astfel la eliberarea de histamină și alți factori vasoactivi.

În patogenia urticariei, în deosebi a formelor cronice, se intrică și alte sisteme biologice: sistemul kininelor, prostaglandinele, factorii de coagulare și fibrinoliză, factori de permeabilitate, ca și sistemul complementului. Trebuie menționat deasemenea, rolul unor mediatori ai sistemului nervos, cum este acetyl-cholina și relațiile antagoniste dintre histamină și mediatorii adrenergici. Prostaglandinele E1 și E2 au o acțiune vasodilatatoare, probabil prin elibe-

Scanned with OKEN Scanner

rarea de histamină la nivelul tegumentului, fiind antagoniste ale cathecholaminelor. Un mediator poate stimula activitatea altuia producînd astfel efecte în cascadă; diferite tipuri de urticarie se asociază cu variate combinații de mediatori.

Manifestările urticariene non-imunologice se datoresc eliberării de histamină și altor substanțe vasodilatatoare, printr-o simplă reacție chimică reversibilă, provocată de diferite medicamente și alte substanțe chimice, de veninuri de insecte, sucuri de plante, alimente, liberatori endogeni ai histaminei (acetyl-cholină), de factori fizici cît și de activatori non-imunologici ai complementului (agregate proteice, endotoxine bacteriene, etc.).

Veriga patogenică comună tuturor acestor mecanisme variate o constituie eliberarea de histamină. Aceasta este un puternic vasodilatator, și, spre deosebire de serotonină, bradikinină și substanța lent-reactivă, provoacă prurit, simptomul dominant al urticariei. Rolul histaminei în manifestările anafilactice a fost demonstrat prin transfer pasiv.

La om, în mod normal, mediatorii reacțiilor anafilactice sînt rapid inactivați de inhibitori serici specifici. Deficiența congenitală sau cîștigată a acestora, ca și a inhibitorilor unor fracțiuni din sistemul complementului creiază condiții predispozante pentru apariția urticariei și angioedemului.

Unele afecțiuni pot să constitue deasemenea factori favorizanți ai apariției acestor manifestări: sarcina, diverse tulburări endocrine (hipertiroidism, sensibilizări la progesteron), afecțiuni reumatice, gastro-intestinale, de colagen etc. În aproximativ o treime din cazuri par să aibe un rol important factorii psihologici.

Forme etiopatogenice de urticarie și angioedem

Urticaria anafilactică. Majoritatea cazurilor de urticarie acută și angioedem, ca și rare cazuri de urticarie cronică au la bază un mecanism anafilactic declanșat de variate alergene.

Alimentele și aditivele alimentare sînt frecvent implicate în urticarie. Alergenele alimentare (nuci, alune, ciocolată, peștele și crustaceele, carnea de porc și oaie, ouăle, fructele roșii, citricele etc.) sînt o cauză comună a urticariei acute. Ele pot acționa ca atare sau prin produșii lor de degradare, după pregătirea lor în diverse noduri, prin adausurile ce se folosesc (condimente, coloranți, conservanți etc.), sau prin produsele de digestie incompletă formate în aparatul digestiv.

Urticaria este deasemenea asociată cu diverse infecții microbiene și virotice (hepatita serică, mononucleoza, virozele respiratorii), cu micoze, în deosebi candidoze, și infestări helmintice. Focarele de infecție latente constituie o sursă cronică de antigene, deseori greu de pus în evidență; episoade de urticarie se pot asocia cu otită medie, infecții urinare, colecistită, abcese, infecții dentare, etc.

O cauză frecventă a acestor manifestări sînt medicamentele și preparatele de diagnostic. Numărul reacțiilor alergice la medicamente a crescut mult în ultimii ani prin înmulțirea preparatelor și a consumului mare de medicamente, a polipragmaziei. Urticaria și edemul Quincke reprezintă, după unii autori, peste 40% din reacțiile alergice la medicamente. Printre farmacoalergenele puternic sensibilizante se numără aminele primare în poziția para, preparatele proteice, antigenele complete cum sînt extractele de organe, hormonii (ACTH,

Scanned with OKEN Scanner

insulină etc.), enzimele, serurile imune etc., derivații barbiturici, fenothiazinele, pirazolona, analgezicele (aspirina, salicitatul, fenacetina, piramidonul). Antibioticele (penicilina în deosebi prin determinanții minori, streptomicina, kanamicina etc.), fenilbutazona ca și alte medicamente, pot interveni atît prin hipersensibilizare cît și prin eliberarea farmacologică de histamină. Numeroase observații au subliniat rolul sensibilizării la aspirină (determinantul fiind grupul acetyl), care se asociază frecvent cu sensibilizări microbiene, antigenul proteic microbian avînd rolul de suport al haptenei medicamentoase. Sensibilizările multiple intervin îndeosebi în întreținerea urticariei cronice și, în acest sens, trebuie subliniată posibilitatea unei reacții asociate microbiene și medicamentoase, în special la antibiotice, în cursul bolilor infecțioase.

Variate pneumalergene (polenuri, mucegaiuri, praf de casă, peri de animale etc.) pot determina urticarie asociată uneori cu astm sau rinită alergică.

În declanșarea urticariei mai poate interveni veninul de himenoptere, care determină uneori manifestări de mare gravitate, ca și produsele inoculate prin înțepăturile altor insecte.

Urticaria de contact apare ocazional la cîteva minute sau mai tîrziu (20—30 min) de la contactul cu un antigen sensibilizant și poate să se generalizeze sau se complică cu manifestări sistemice. Uneori se asociază cu edem Quincke și poate să se supraadauge unei dermatite atopice.

Urticaria de contact poate fi determinată de o mare varietate de alergene: alimente (legume, făină, pește, albuș de ou, coaje de lămîie și portocală etc.) și aditive alimentare; medicamente (seruri imune, anatoxine, antibiotice, clorpromazină, creme cu estrogeni sau cu salicilați, aspirină, conservanții incluși în topice, cosmetice, lindan); textile, produse animale (meduze, omizi etc.) și vegetale (polenuri, sucuri de plante); agenți industriali (săruri de metale, formaldehidă, rășini epoxi etc.). Practic orice alergen aplicat pe tegumentul unei persoane sensibilizate poate determina o urticarie de contact dacă se absoarbe percutan sau dacă pătrunde prin soluții de continuitate, prin zgîrieturi sau înțepături.

În afară de mecanismul imunologic, în general de tip I, uticaria de contact poate fi provocată prin eliberarea primară de amine vasoactive, prin activarea complementului iar în unele cazuri mecanismul său rămîne necunoscut.

Mecanisme imunologice de tip anafilactic stau deasemenea la baza unor forme de *urticarie și angioedem la factori fizici*. Reacțiile provocate de factori fizici sînt răspunzătoare de 7%—17% din cazurile de urticarie cronică. Deși în mod obișnuit aceste manifestări nu prezintă morbiditate sau mortalitate semnificativă, ocazional pot lua o evoluție severă. Sînt reacții care apar după activarea mastocitelor de la nivelul tegumentului și mucoaselor prin stimuli fizici: traumatisme, presiuni, vibrații, lumină, frig, căldură și prin apă. Intervenția mecanismului dependent de imunoglobulinele E în unele forme de urticarie fizică a fost demonstrat prin transferul pasiv cu ser la indivizi normali.

Dermografismul este cea mai frecventă formă de urticarie fizică. Configurația leziunilor depinde de stimulul declanșant. Frecarea tegumentului produce apariția unei reacții edematoase și eritematoase la 5% din populația normală; frecarea insistentă și prelungită determină reacții la 25—50% din indivizi.

Scanned with OKEN Scanner

În demografismul imediat reacţia apare în cîteva secunde şi dispare în curs de 30 min. Debutul manifestărilor se face brusc la orice vîrstă, mai frecvent la tineri. Ocazional debutul poate fi precedat de infecţii microbiene, înţepături de insecte sau tratamente medicamentoase, mai ales cu penicilină. Dermografismul poate însoţi sau urmează urticaria acută şi poate continua

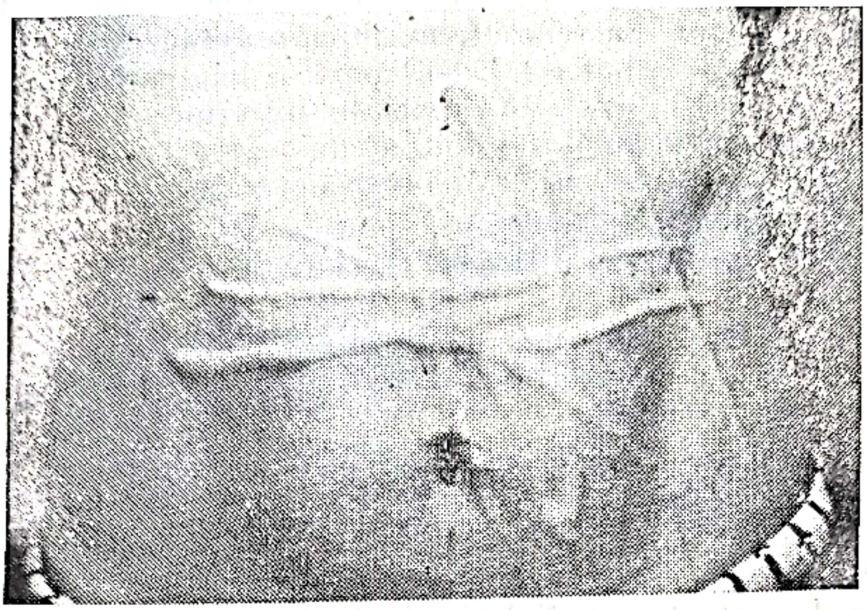


Fig. 7.9. — Urticarie factice

cîteva luni fără să se complice cu angioedem. Mediatorul principal pare să fie histamina, eventual intervenind şi kininele. Antihistaminicele dau de obicei rezultate bune în tratamentul acestei forme de dermografism.

Formele întîrziate de dermografism (mai rare), se deosebesc din multe puncte de vedere de reacţiile imediate obişnuite; ele se caracterizează prin apariţie la 1—8 h de la stimul iar din punct de vedere clinic, prin trasee fragmentare, cu leziuni mai profunde şi mai întinse, prezentînd tendinţa la extindere periferică cu apariţia de plăci urticariene mari, în special în zonele de tegument mai traumatizate unde se produce extravazare sanguină. Reacţiile persistă 24—48 ore şi se însoţesc de senzaţii de arsură şi durere. În unele cazuri mai severe poate să apară prurigo dermografic şi limitarea capacităţii de muncă a bolnavilor, în cazul unor reacţii intense la nivelul mîinilor.

Urticaria la presiune apare după o perioadă de latenţă de 4—6 ore după presiune intensă şi persistentă. Leziunile sînt deobicei plăci edematoase prost delimitate, dureroase care persistă mai multe ore. Nu se ştie în prezent dacă la baza dermografismului şi a urticariei la presiune stau aceiaşi factori patogenici. Cele două tipuri de manifestări se întîlnesc adesea în asociaţie.

Urticaria poate să apară pe zone expuse la presiune cum sînt mîinile, tălpile, fesele sau zonele supuse la presiunea îmbrăcăminţii. În cursul puseelor eruptive pot să apară frisoane şi uneori leucocitoză.

Patogenia acestui tip de urticarie este nesigură; se pare că activarea sistemului kininelor ar avea rolul principal. Nu s-au putut evidenţia depozite de imunoglobuline şi complement în ţesuturile afectate. Antihistaminicele nu pot preveni apariţia erupţiei, care este însă inhibată de corticoizi.

Urticaria şi angioedemul induse de frig. Manifestări relativ rare, urticaria şi angioedemul la frig pot însoţi unele boli de sistem: lupusul eritematos

Scanned with OKEN Scanner

diseminat, mielomul, crioglobulinemia mixtă (IgG-IgM), criofibrinogenemia hemoglobinuria paroxistică la frig asociată cu teste serologice pozitiv pentru lues, cazuri în care survin manifestări clinice de tipul vascularitelor necrotice cu urticarie și purpură, asociate uneori cu fenomenul Raynaud Crioproteinele induc apariția urticariei la frig prin activarea sistemului complementului cu generarea de factori vasoactivi, anafilatoxinele C3a și C5a. Nu s-a putut încă demonstra relația fiziopatologică între urticarie și aglutininele la rece. La baza acestor manifestări pare să stea un defect de imunoreglare.

Urticaria și angioedemul idiopatic la frig pot fi ereditare sau dobîndite. Forma dobîndită de urticarie la frig este una dintre cele mai frecvente manifestări alergice la factori fizici. Are la bază un mecanism anafilactic mediat de imunoglobuline E și se caracterizează prin episoade eruptive acute cu prurit și senzație de arsură, declanșate de alimente sau lichide reci, de aplicații de ghiață sau contactul cu obiecte reci, de schimbări în temperatura ambiantă. Erupția urticariană apare deobicei la cîteva minute de la reîncălzire și poate evolua într-un angioedem însoțit de cefalee, mai rar de tulburări respiratorii sau cardiace. Forme grave cu hipotensiune și colaps mergînd uneori la existus, pot surveni la răcirea întregului corp, de exemplu după baie generală rece. Boala debutează în copilărie, de cele mai multe ori pe teren atopic, precedată ocazional de infecții micrcbiene, virotice, parazitoze sau stres psihic. Poate interesa și mucoasele.

În urticaria dobîndită la frig s-a obținut transferul pasiv cu ser în tegumentul indivizilor normali. Expunerea experimentală la frig a bolnavilor și subiecților sensibilizați pasiv se însoțește de eliberarea de histamină și factori chemotactici pentru eosinofile și neutrofile. Expunerea cutanată repetată la frig duce la apariția unor manifestări de vascularită necrotizantă.

Urticaria *a frigore* familială, autozomală, transmisă în dominanță, mai frecventă la femei, debutează în prima copilărie. Boala prezintă forme imediate și forme întîrziate. În forma imediată erupția, constituită din macule și papule eritematoase însoțite de o senzație de arsură, se poate asocia cu febră, cefalee, artralgii, mialgii, leucocitoză și infiltrate dermice cu neutrofile. Severitatea simptomelor se reduce cu vîrsta. In formele tardive, care apar la 9—18 ore după expunerea la frig, leziunile persistă 48 de ore și se caracterizează. prin localizări mai profunde. Patogenia acestei manifestări rămîne nelămurită Manifestările clinice sînt declanșate de expunerea la aer sau apă rece, la contactul cu obiecte reci și apare obișnuit după reîncălzire. Inhalarea aerului rece sau ingerarea unor alimente reci produc edem al mucoaselor, bolnavii putînd dezvolta uneori manifestări sistemice cu eliberarea de histamină. Eliberarea de histamină prin expunerea la frig pare să constituie mecanismul principal al acestor reacții. Deși acești bolnavi nu prezintă o sensibilitate crescută la bradikinină și kalicreină, s-au evidențiat concentrații crescute ale acestora în zonele de tegument expuse la frig.

Urticaria la frig este ușor diagnosticată după datele anamnezei și manifestările clinice. Leziunile pot fi reproduse prin aplicarea unui cub de ghiață pe piele timp de 5 minute; după reîncălzirea zonei se observă apariția urticariei. Unii bolnavi nu răspund la testul cu ghiață, dar reacționează la apă rece sau la scăderea temperaturii corpului. În 50% din cazuri s-a obținut transferul pasiv prin imunoglobuline M și E.

Scanned with OKEN Scanner

În ceea ce privește posibilitățile de tratament, s-a observat o creștere a toleranței față de temperaturile scăzute după tratament cu cyproheptadină, agent antihistaminic și antikininic. Răspunsurile la antihistaminice sînt variabile. Hiposensibilizarea la temperaturi scăzute se poate realiza prin scăderea lentă a temperaturii apei din baie și creșterea timpului de expunere a tegumentului. În aplicarea acestui tratament, se impune prudență avînd în vedere posibilitatea apariției unei reacții sistemice.

Urticaria solară, cîștigată, idiopatică este o manifestare rară caracterizată prin apariția rapidă, în cîteva minute după expunerea la soare, sau lumină artificială de eriteme urmate de erupție urticariană pe zonele de descoperite. După expuneri îndelungate pot să survină reacții sistemice sau angioedem. În unele cazuri erupția cutanată poate să apară întîrziat, la 18—72 de ore după expunere. Lungimea de undă care provoacă mai frecvent astfel de reacții se situează în zona ultravioletelor. Urticaria la lumină a fost clasificată în subtipuri după categoria de radiații care o determină. Două din aceste subtipuri, cele produse de radiații între 285—320 nanomeri, și 400—500 nanomeri au putut fi transmise pasiv. Aceste manifestări au la bază un mecanism anafilactic mediat de imunoglobuline E care ar reacționa cu un factor produs de iradiere. Astfel de manifestări au fost observate și în lupusul eritematos sistemic, în erupțiile polimorfe la lumină.

Urticaria solară idiopatică trebue deosebită de urticaria care însoțește protoporfiria eritropoietică, cu manifestări clinice și modificări biologice caracteristice.

În tratamentul acestei forme de urticarie se recomandă evitarea radiațiilor nocive, antihistaminice, care uneori pot fi utile, beta caroten, incapabil însă să ofere protecție față de radiațiile cu lungime mare de undă și față de lumina vizibilă.

Urticaria colinergică debutează deobicei la adolescenți, reprezentînd 5—7% din totalul cazurilor de urticarie. Erupția se dezvoltă la indivizi susceptibili, după stimuli care determină o creștere a temperaturii corpului, cum ar fi o baie caldă, efortul fizic, febra, uneori ingestia de alimente și băuturi fierbinți, după expunerea la o sursă de căldură, mai rar după o excitație emoțională.

Erupția este precedată de o senzație de căldură și se caracterizează prin papule mici, cu diametrul de cîțiva mm, înconjurate de arii extensive de eritem de tip reflex. Leziunile apar la 5—30 minute după stimulul determinant, sînt intens pruriginoase și dispar în 15—45 de minute. Erupția diseminată pe trunchi și la rădăcina membrelor, mai rar pe față, survine în valuri recurente timp de mai multe ore. Accesele mai severe pot fi însoțite de dispnee, sudorație, salivație, hipotensiune, ameteli, palpitații, lipotimie. Repetarea acceselor de acest tip împiedică desfășurarea unei vieți active.

Mecanismul patogenic nu este bine cunoscut. Bolnavii prezintă intradermoreacție pozitivă la mecholil (un gram/5,000). Injectarea subcutanată a preparatului poate declanșa erupție generalizată.

Mulți autori consideră urticaria colinerigică ca o vasoneuropatie prin mecanism neurovegetativ colinergic avînd ca substrat un reflex axonic cu producerea crescută de acetilcolină, în care stimulul aferent ajunge la centrul termoregulator din sistemul nervos central iar răspunsul este mediat prin nervii parasimpatici. Unii din bolnavi au o hipersensibilitate la acetilcolină și un deficit de colinesterază tisulară și serică. S-a observat deasemenea că

Scanned with OKEN Scanner

debutul acestei afecțiuni este asociat cu tulburări ale mecanismului termoreglării, dar într-o etapă mai tîrzie a bolii se produce eliberarea de histamină printr-un mecanism necunoscut. Date neconfirmate arată transferul pasiv cu ser. După unii cercetători acetilcolina ar avea rolul de liberator al histaminei din mastocite. Reacțiile colinergice pot fi inhibate prin atropină, anestezie locală și prin depleția prealabilă de histamină prin compusul 48—80. Antihistaminicele, în special hidroxizina, și inducerea unor perioade refractare prin exerciții fizice zilnice pot fi utile în prevenirea atacurilor acute.

Urticaria locală la căldură este o manifestare rară care survine la cîteva minute după aplicarea locală de căldură, probabil prin activarea complementului pe cale alternă. Leziunile se mențin timp de o oră și pot fi reproduse prin testul cu eprubeta plină cu apă fierbinte. Nu s-a obținut transferul pasiv.

Tratamentul cu antihistaminice este util în unele cazuri. Se poate induce toleranță prin expunerea repetată la apă fierbinte.

În ultimii ani s-au semnalat forme de urticarie cu manifestări simultane la frig și de tip colinergic.

Angioedemul la vibrații apare după aplicarea unui stimul vibratori. Această manifestare poate fi ereditară, cînd se însoțește de eriteme faciale, sau cîștigată, formă asociată cu urticaria colinergică.

Urticaria acuagenică, manifestare rară, se caracterizează prin papule perifoliculare intens pruriginoase, care apar după contactul cu apa, indiferent de temperatura ei, sau cu sudoarea. Palmele și plantele nu sînt afectate. Se presupune că prin combinarea apei cu sebum-ul s-ar putea produce o substanță toxică capabilă să determine degranularea mastocitelor perifoliculare. Aceste persoane pot să bea apă fără apariția de reacții adverse și trebuiesc deosebite de persoanele care fac urticarie și edem Quincke după ingestia de apă, probabil ca rezultat al prezenței unor contaminanți chimici. Antihistaminicele dau rezultate inconstante; ciproheptadina și prometazina par mai eficace decît clorfenoxamina sau hidroxizinul.

Erupțiile urticariene din bolile autoimune (Lupus eritematos diseminat, polimiozită, sindrom Sjögren etc.), din vascularitele leucocitoplazice, din unele boli virotice, ca și cele din unele alergii medicamentoase au la bază un alt mecanism de eliberare al histaminei, prin activarea pe cale clasică sau alternă a sistemului complementului, în cadrul reacțiilor imune de tipul II sau III. Anafilatoxinele C3a și C5a ce provin din clivarea fracțiunilor C3 și C5 ale sistemului complementului sînt eliberatoare puternice de histamină. Urticaria produsă prin acest mecanism se asociază de obicei cu elemente purpurice și echimotice. În unele cazuri de urticarie dobîndită la frig are loc o activare a complementului seric în prezența crioglobulinelor mixte, complexe de IgG și IgM.

Urticaria și angioedemul determinate prin activarea complementului se mai întîlnesc în boala serului și în reacțiile ce survin după administrarea de sînge, plasmă sau fracțiuni imunoglobulinice, cînd erupția poate să preceadă alte manifestări mai severe.

Boala serului, caracterizată prin febră, artralgii, urticarie sau angioedem, purpură palpabilă și adenopatii are la bază mecanisme patogenice complexe; pe lîngă activarea complementului de către complexele imune, are loc și eliberarea de histamină printr-un mecanism anafilactic mediat de imunoglobulinele E. Urticaria din acest sindrom poate fi recunoscută prin caracterul ei mai persistent, prin leziunile policiclice figurate și edemul

Scanned with OKEN Scanner

facial. În reacțiile ce survin după transfuzii sau administrarea de plasmă și imunoglobuline poate interveni atît activarea complementului de către agregatele de imunoglobuline cît și formarea de complexe imune IgA-anti-IgA la bolnavii cu deficiențe de imunoglobulină A și la cei care au primit numeroase transfuzii, complementul fiind activat și pe această cale, cu formarea de anafilatoxine. Acestea sînt distruse rapid pe cale enzimatică. Rolul lor, între altele, este acela de a activa serin-esteraza care intervine în modificările reversibile ale membranei celulare a mastocitelor și bazofilelor sensibilizate și eliberarea printr-un proces necitolitic a histaminei din granule. O altă posibilitate constă în liberarea histaminei din plachete prin adeziunea și agregarea lor sub acțiunea pro-activatorului C6.

Trebuie de asemenea subliniat *rolul factorilor genetici* fiind bine cunoscute unele manifestări rare care apar la tineri, cum sînt urticaria *a frigore* familială, urticaria tardivă indusă de frig, urticaria familială localizată la cald, angioedemul ereditar, și altele.

Edemul angioneurotic ereditar

Edemul angioneurotic ereditar este o boală rară, transmisă în dominanță, care afectează tegumentul, țesutul subcutanat și mucoasele. Se caracterizează prin edem localizat inițial la față și extremități și interesare episodică a mucoasei laringiene și gastrointestinale. Puseul de edem poate să apară spontan sau după traume, la modificări ale temperaturii mediului sau la stres emoțional. Forma cea mai comună se caracterizează prin reducerea cantității de inhibitor al fracțiunii C1 activate a complementului. Inhibitorul C_1 esterazei este o alfa 2 globulină care inhibă funcționarea fracțiunii C1 activate, forma activă a factorului Hageman și este unul din inhibitorii Kalikreinei. În altă varietate a angioedemului ereditar, concentrația inhibitorului $\overline{C1}$ în ser are valori normale sau este crescută; inhibitorul se află însă într-o stare non-funcțională, prezentînd deplasare electroforetică diferită de cea normală, incapacitatea de a lega C1-esteraza și de a inhiba etil-esterul-N-acetyl-N-tirozină. S-a evidențiat prin imunofluorescență o sinteză redusă hepatică a acestui inhibitor.

Absența inhibitorului $\overline{C1}$ din ser este un marker genetic; activarea endogenă a complementului care decurge din această deficiență are un rol important în fiziopatologia bolii.

Intradermoreacția cu C1-esterază purificată la martori normali este urmată de apariția unui edem intens, în timp ce la bolnavii cu edem angioneurotic ereditar apare un puseu acut local de angioedem. Persoanele la care se asociază un deficit al fracțiunii C2 prezintă răspunsuri reduse; fracțiunile C4 și C2, ce constituie substratul natural al C1-esterazei sînt reduse în mod cronic și suferă o scădere suplimentară în cursul puseelor active. Deși concentrația serică a fracțiunii C3 și a componentelor tardive ale complementului sînt normale, studii cu C3 radioactiv au arătat o creștere a ratei de cataboliare care compensează generarea lor excesivă. S-a evidențiat scăderea unilaterală a fracțiunii C2 serice după un puseu de angioedem localizat de aceiași parte, ceea ce indică posibilitatea activării locale a complementului în această boală.

Scanned with OKEN Scanner

Puseele s-ar putea să fie mediate de către un factor de permeabilitate generat la om din C4 și C2 sub acțiunea esterazei fracțiunii C1, factor care are caractere asemănătoare cu bradykinina.

Alte enzime serice și peptide vasoactive precum plasmina, factorul de permeabilitate, kalikreina, ca și C1-esteraza sînt, la rîndul lor inhibate în mod normal de inhibitorul C1. La bolnavii cu angioedem ereditar atît kalikreina cît și factorul de permeabilitate determină o creștere exagerată a permeabilității vasculare. Plasmina și kalikreina pot activa fracțiunea C1. Se adaugă efectul de filtrare exagerată prin capilare și acumularea lichidului în spațiile extravasculare.

Avînd în vedere că atacurile de angioedem survin periodic iar absența inhibitorului este permanentă, activarea fracțiunii C1 nu poate fi determinată numai de lipsa inhibiției. S-ar putea să intervină și activarea episodică a factorului Hagemann de către sistemul kininelor plasmatice sau de către plasmină. Episoadele active survin adesea spontan dar pot să urmeze unor leziuni traumatice, cum ar fi o extracție dentară, un exercițiu fizic intens sau o emoție.

Edemul angioneurotic ereditar debutează de obicei în copilărie, înainte de 10 ani, prin pusee acute de edem subcutanat neinflamator, bine delimitat, nepruriginos, nedureros. Distensia intensă a tegumentului poate crea o senzație neplăcută. Se poate asocia o erupție cu formațiuni edematoase serpiginoase, inelare sau cu macule eritematoase reticulare localizate în afara zonei de edem angioneurotic.

În cadrul bolii mai pot apare, în al doilea rînd ca frecvență, episoade recidivante abdominale dureroase, însoțite de balonări și diaree apoasă. Interesarea aparatului respirator superior este mai rară dar mai dramatică și poate fi declanșată de inflamații intercurente ale feței sau regiunii cervicale. Rareori puseele de edem afectează musculatura scheletică, uterul sau alte organe.

Histopatologic se evidențiază modificări care atestă permeabilitatea anormală a microcirculației: separarea fibrelor de colagen de către edem, care se extinde în țesutul subcutanat. Se poate observa uneori și degranularea parțială a mastocitelor. Aceleași modificări se observă în submucoase și subseroase.

La autopsia bolnavilor decedați prin asfixie s-a observat edemul extensiv al plămînilor. Nu există infiltrate inflamatorii sau eosinofilie ca în anafilaxia sistemică.

Episoade recidivante de edem angioneurotic apar în tot cursul vieții, intensitatea manifestărilor reducîndu-se după 30 de ani. Mulți bolnavi sucombă cu tot tratamentul aplicat, înainte de această vîrstă. Diagnosticul clinic se face cu ușurință în condițiile apariției manifestărilor caracteristice la mai mulți membri ai aceleiași familii.

Investigațiile paraclinice pun în evidență în forma comună a bolii nivelul seric scăzut al inhibitorului proteic al fracțiunii $\overline{C1}$ prin imunoprecipitare în geloză. Deficiența funcțională a aceluiași inhibitor poate fi demonstrată direct prin incapacitatea serului de a bloca fragmentarea unui substrat sintetic de către C1 activat sau prin lipsa inhibării fracțiunii C1 activate în hemoliza imună. Determinarea valorii totale a complementului nu reflectă corespunzător reducerea componentelor C1 și C4.

Scanned with OKEN Scanner

Diagnosticul diferențial se face cu rarele cazuri de angioedem prin deficit dobîndit al inhibitorului $\overline{C1}$, care apare la bolnavii cu afecțiuni limfoproliferative. În aceste cazuri sistemul complementului va fi activat de complexele imune formate de antigenele neoplazice și anticorpii antilimfocitari, imunoglobuline M cu activitate la rece. În deficitul dobîndit de inhibitor al fracțiunii $\overline{C1}$ nu sînt întîlnite manifestări la alte rude ale bolnavului și există o concentrație normală de C1 în ser.

În majoritatea cazurilor de angioedem cronic nu se poate evidenția cauza determinantă, fiind considerate idiopatice.

Alte forme de urticarie și edem Quincke prin mecanisme non-imunologice. În aceste reacții intervin substanțe variate ce acționează prin mecanisme non-imunologice: eliberatori direcți ai histaminei și ai altor mediatori vasoactivi din mastocite, activatori ai complementului, activatori ai kininelor, substanțe vasodilatoare a căror implicare în urticariile cronice este certă, activatori ai sistemului de coagulare și fibrinoliză.

Variați factori exogeni și endogeni pot duce la eliberarea directă a mediatorilor vasoactivi. Tratamente cu numeroase medicamente și administrarea unor preparate de diagnostic pot fi urmate de manifestări de tip anafilactic, urticarie și angioedem, fără o sensibilizare prealabilă. Între 5 și 8% dintre bolnavii cărora li se administrează substanțe de contrast, în special pe cale intravenoasă, dezvoltă astfel de reacții.

S-a demonstrat că o serie de substanțe, cum este liberatorul sintetic de histamină, produsul 48—80, ca și numeroase medicamente (codeină, thiamină, antibiotice, în special polymixina, opiaceele, dextranii etc.) sînt capabile să degranuleze mastocitele printr-o simplă reacție chimică reversibilă care are loc la nivelul membranei celulare, cu intervenția unor enzime cum este serin-esteraza. Același mecanism stă la baza unor cazuri de urticarie de contact produse de urzici, omizi, meduze urticante, păianjeni, înțepături de viespi, al căror venin prezintă, pe lîngă capacitatea de eliberare a histaminei, și o acțiune vasodilatoare directă. Pot acționa ca histaminoliberatoare sărurile biliare și unele alimente precum fragii, citricele, unii produși de digestie incompletă la bolnavii cu afecțiuni digestive, mecanism ce intervine în forme acute de urticarie cu debut la 6—12 ore pînă la 2 zile după ingestia anumitor alimente. Tiramina este o amină fenolică ce se găsește în concentrație mare în unele alimente proteice sau în alimente marine cum sînt crevetele, langustele, crabii, ca și în alimentele alterate de bacterii, de levuri sau mucegaiuri. Bolnavii care prezintă un test de scarificare pozitiv la Candida sînt mai adesea expuși să facă fenomene urticariene după administrarea orală a unor produse ce conțin tiramină. Tartrazina și alți coloranți azoici sînt deasemenea factori care pot provoca sau agrava urticaria. Un mare număr de bolnavi cu urticarie cronică prezintă reacții pozitive la testele cutanate cu aspirină, preparate ale acidului benzoic și tartrazină. Aspirina are ca efect principal, ca și preparatele antiinflamatorii non-steroide, eliberarea non-imunologică de histamină, răspuns farmacologic de tip amplificare. Provocarea erupției cu ajutorul aspirinei la bolnavii cu urticarie cronică dă rezultate în 21—41% din cazuri, exacerbarea erupției urticariene fiind mai intensă la cei cu urticarie severă și la doze mari de aspirină. Aspirina acționează pe diferite căi în procesul de sinteză și de metabolizare al histaminei; inhibă sinteza de prostaglandină E de către ciclo-oxigenază prin reducerea producției de AMP și este implicată în diferite etape ale cataboli-

Scanned with OKEN Scanner

zării histaminei. Evitarea aspirinei este urmată, în 51% din cazuri, de o ameliorare a erupției urticariene. Eliminarea completă a salicilaților din alimentația bolnavilor este aproape imposibilă, dar se recomandă ingerarea unei cantități cît mai reduse.

Sistemul complementului poate fi activat de numeroși factori în afară de complexele imune: agregate globulinice, crioglobuline, aglutinine la rece, endotoxine microbiene etc., cu producerea de anafilatoxine și eliberarea în final de histamină, ca și de kinine cu proprietăți vazodilatoare, ce pot interveni în urticariile cronice din bolile autoimune, în crioglobulinemii, în angioedem. În condiții normale kininele sînt distruse rapid de kininaza plasmatică. Deficitul inhibitorilor ce acționează în sistemul kininelor pare să aibă un rol important în urticaria cronică.

Activarea sistemului fibrinolizei și al coagulării acționează în mod secundar, mărind formarea de plasmină, factor care la rîndul său este capabil să activeze primul component al complementului.

În urticaria non-imunologică nu se pot evidenția anticorpi specifici, testele cutanate și transferul pasiv rămîn negative.

În afara celor menționate, în apariția și întreținerea urticariei mai pot interveni diferiți alți factori. Astfel erupția poate fi exacerbată de agenți cu efect vasodilatator asupra vaselor superficiale cum sînt căldura, febra, factorii emoționali, băuturile alcoolice, hipertiroidismul etc. Factorii endocrini intervin prin reglarea secreției mediatorilor și prin efectul direct asupra vasculaturii cum sînt de ex. agenții alfa- și beta-adrenergici. S-a remarcat deasemenea exacerbarea premenstruală a urticariei cronice printr-un mecanism care, de cele mai multe ori, rămîne necunoscut. Mulți practicieni au observat exacerbări ale erupției în condiții de stress emoțional, datorate probabil modificărilor circulatorii asociate.

În marea majoritate a cazurilor urticaria și angioedemul rămîn fără o cauză precizată. Asocierea cu factorii menționați trebuie interpretată cu grijă, avînd în vedere că dovada rolului lor etiologic este de cele mai multe ori greu de făcut.

7.3.1.4. DIAGNOSTICUL POZITIV ȘI DIFERENȚIAL AL URTICARIEI ȘI ANGIOEDEMULUI

Urticaria și angioedemul sînt manifestări al căror diagnostic este ușor de stabilit datorită aspectului clinic specific și al caracterului lor episodic și efemer. Persistența unor elemente eruptive peste 48 de ore pune problema unor erupții urticariene în cadrul altor manifestări patologice: vascularite leucocitoclazice asociate adesea cu infecții, cu lupusul eritematos etc., eritem polimorf cu leziuni maculo-papuloase persistente, localizate de predilecție la extremități, boala serului în care erupția cutanată coexistă cu febră, artralgii, limfadenopatii, dureri abdominale, nevrite; boli de sistem cu simptome generale și viscerale.

Ocazional urticaria poate constitui manifestarea inițială a pemfigoidului bulos sau a dermatitei herpetiforme. Papulele urticariene trebuiesc deosebite deasemenea de leziunile determinate de înțepături de insecte, mai ales la copii.

Urticaria nu poate fi considerată ca o entitate produsă de un singur mecanism etiopatogenic, ci mai curînd ca un grup de afecțiuni care prezintă aspecte clinice comune: papule eritemato-edematoase și angioedem.

Scanned with OKEN Scanner

Precizarea cauzelor și a mecanismelor care au declanșat o erupție urticariană este de cele mai multe ori greu de făcut, uneori imposibil. Evaluarea atentă a erupției și a altor caracteristici clinice permite adesea să se facă o clasificare corectă a erupției și să se stabilească diagnosticul clinic. Urticariile determinate de factori fizici pot fi suspectate și chiar identificate după modul de apariție și localizarea lor, pe baza istoricului bolii și al unor investigații semnificative. Forma leziunilor este foarte caracteristică în cazul dermografismului iar în urticaria colinerigică apar papule mici caracteristice diseminate pe zone largi de tegument, în timp ce urticaria solară se manifestă numai în zonele expuse.

În ceea ce privește aprecierea mecanismelor de producere a urticariei, există unele caracteristici sugestive. Reacțiile mediate de IgE se pot însoți de rinoree și dispnee, în cazurile grave, de reacții anafilactice. În cazul reacțiilor urticariene la alimente, momentul apariției erupției și durata comparativ mai scurtă decît cea a urticariei de tip III confirmă presupunerile care decurg din istoricul bolii.

Vasculita urticariană poate să însoțească variate infecții microbiene și virotice, erupțiile provocate de medicamente, lupusul eritematos și afecțiuni reumatologice. În aceste cazuri leziunile au tendința să persiste pînă la 72 de ore și la terminarea evoluției se poate observa pigmentare, purpură și descuamare. Se asociază în unele forme manifestări viscerale.

În anamneza bolnavilor folosirea de chestionare bine întocmite este foarte utilă. În felul acesta se pot identifica factorii care agravează evoluția urticariei cum sînt cei care determină vasodilatație sau utilizarea unor preparate eliberatoare de histamină, a unor alimente ce conțin coloranți, salicilați, tiamină, etc. Cercetarea factorilor psiho-somatici este preferabil să se facă în cadrul unei discuții directe cu bolnavul pentru înțelegerea problemelor acestuia. Una din cauzele cele mai frecvente în prezent este legată de utilizarea nerațională a medicamentelor; bolnavul trebue să stabilească o listă completă a tuturor preparatelor farmaceutice pe care le folosește, fără să treacă cu vederea laxativele, vitaminele, înlocuitorii de zahăr, antinevralgicele, etc.

Dintre numeroasele metode care pot fi aplicate în investigarea bolnavilor cu manifestări sporadice de urticarie și angioedem, este de subliniat utilitatea reconstituirii activității desfășurate și a alimentelor consumate în perioada premergătoare apariției erupției iar la bolnavii cu simptomatologie persistentă se poate încerca o dietă lipsită de alergenele alimentare mai puternice, fără condimente sau alte aditive, probă care va fi urmată la o săptămînă de un test de provocare. Recomandarea efectuării unor testări paraclinice trebuie să se bazeze pe istoricul bolii și pe simptomele fizice, nu trebuie să aibe caracterul unui triaj orb. Testele cutanate sînt utile în special în urticaria la pneumalergene, dar sînt mai puțin concludente în urticaria alimentară. În urticaria colinergică se practică testul la mecholil și proba la efort iar în urticaria la rece esențială dobîndită pot fi utile testele de provocare cum ar fi testul la ghiață, sau testul cu eprubetă cu apă răcită la diferite temperaturi. În urticaria solară se poate preciza spectrul activ prin expunerea la surse monocromatice de lumină.

Pentru punerea în evidență a focarelor de infecție sînt necesare deseori numeroase investigații iar proba terapeutică cu antibiotice nu este totdeauna concludentă. La bolnavii cu eosinofilie, titru înalt de imunoglobuline E și

Scanned with OKEN Scanner

simptome gastrointestinale este util să se facă un examen parazitologic al scaunului.

În urticaria la rece se indică determinarea crioglobulinelor, a criofibrinogenului și un test VDRL, urticaria la rece fiind uneori semnul cutanat al hemoglobinuriei paroxistice luetice. În cazul evidențierii de crioglobuline se indică investigațiile necesare pentru depistarea unui mielom, al unui limfom sau a altor cauze. În urticaria din boala serului evidențierea unei viteze de sedimentare normale în prezența febrei și a artritei, prezintă valoare diagnostică alături de numărul crescut de plasmocite în frotiurile de sînge periferic. Imunoelectroforeza evidențiază la bolnavii cu urticarie o creștere a imunoglobulinelor în absența oricărei alte afecțiuni.

Cînd se bănuiește intervenția unor sensibilizări microbiene sau micotice se indică examene bacteriologice și testarea sensibilității la antigenele specifice.

În cazul unor erupții ce sugerează o vascularită leucocitoclazică se impune examenul histopatologic al biopsiei cutanate.

Schimbarea temporară a mediului de viață și de lucru poate pune în evidență rolul unor factori externi.

7.3.1.5. TRATAMENTUL URTICARIEI ȘI ANGIOEDEMULUI

Tratamentul etiologic. Ca și în alte manifestări alergice, măsura cea mai indicată în tratamentul urticariei și al edemului Quincke constă în îndepărtarea agentului cauzal cînd acesta poate fi identificat.

Cînd se suspectează intervenția unui medicament, spre exemplu, se suprimă administrarea lui; măsura nu este urmată întotdeauna de vindecare, deoarece medicamentul poate fi introdus în continuare în organism pe o cale necunoscută, în cazul penicilinei, de exemplu, prin lactate, pe care bolnavul respectiv va trebui să le elimine din alimentație. Pe de altă parte, reacția la medicamente poate să traducă sensibilizarea față de un întreg grup de substanțe, care, deși nu au o structură înrudită, au același tip de acțiune farmacologică, cum este cazul aspirinei, anti-inflamatoarelor nesteroide și coloranților azoici. În unele cazuri se pot încerca hiposensibilizări specifice.

În cazul unor focare microbiene, tratamentul medicamentos sau chirurgical al acestora este urmat adesea de ameliorarea erupției urticariene. Urticariile asociate cu diferite parazitoze și infestări cu protozoare sau helminți se ameliorează sau se vindecă după tratament specific.

În cazurile de alergie *à frigore*, bolnavii vor fi preveniți asupra pericolului pe care îl poate reprezenta înotul în apă rece. În urticariile solare, măsuri simple de precauție pot fi uneori suficiente; aplicarea de topice-ecran care conțin acid para-aminobenzoic protejează bolnavii cu reactivitate la radiații cu lungime de undă între 280 și 320 nanomicroni, iar preparatele cu bioxid de titaniu protejează față de radiații cu o lungime de undă mai mare.

Bolnavii cu edem angioneurotic trebue să fie avertizați în legătură cu riscul apariției unui edem laringian după manevre stomatologice sau chirurgicale la nivelul cavității bucale, și să fie sfătuiți să încerce să evite, în general, orice traumatism.

În numeroase cazuri în care nu se pot evidenția factorii etiologici trebuie, pe cît posibil, să se îndepărteze toți factorii favorizanți cum sînt: băuturile alcoolice, alimentele greu digerabile, alergenice sau cele capabile să elibereze direct histamina, căldura, eforturile fizice, factorii emoționali, aspirina și alte

Scanned with OKEN Scanner

substanțe histaminogene etc., adoptîndu-se măsuri igienico-dietetice de cruțare.

Bolnavul cu urticarie acută determinată de o sensibilizare alimentară poate să-și stabilească singur o dietă corectă dar cei la care alimentele agravează evoluția unei urticarii cronice reprezintă o problemă terapeutică dificilă. În aceste cazuri, dacă nu se pot stabili agenții determinanți, se indică un regim alimentar lipsit de salicilați, de coloranți azoici sau benzoați și fără drojdie de bere. Pe lîngă eliminarea alimentelor cunoscute pentru potențialul lor sensibilizant și eliberator de histamină, se scot din alimentație băuturile din fructe, jeleurile și gelatina, brînzeturile fermentate și diferite conserve de pește care conțin substanțe conservante, alimentele alterate de bacterii, de levuri sau de mucegaiuri.

Este deasemenea necesar să se ridice moralul bolnavilor dar, în același timp aceștia trebuie preveniți asupra posibilității apariției unor manifestări acute, care impun un tratament de urgență pe care bolnavul trebuie să-l aibă la îndemînă și să poată să-l autoadministreze, urmînd ca ulterior să solicite în cel mai scurt timp asistență medicală.

Bolnavii cu manifestări cronice persistente trebue urmăriți periodic pentru eventualitatea apariției unei boli de colagen.

Tratamentul patogenic. În cazurile de urticarie acută cu puseuri eruptive generalizate și prurit intens, în edemele Quincke grave, în toate cazurile în care alergenul este greu de descoperit și înlăturat, în urticariile nealergice și urticariile cronice atît de frecvente și rebele la tratament se recurge la terapia patogenică. Tratamentul patogenic nespecific poate duce la ameliorări importante sau chiar la dispariția leziunilor și a simptomelor subiective, permițînd astfel deseori reechilibrarea organismului și vindecarea spontană.

Mediatorul principal al urticariei și angioedemului fiind histamina, tratamentul patogenic va urmări să inhibe biogeneza histaminei la nivelul mastocitelor și stocarea ei, să reducă degranularea mastocitelor și eliberarea histaminei, să fixeze histamina din circulație și să combată acțiunea ei la nivelul receptorilor specifici.

Substanțe ca tritocualina (hipostamina), antimalaricele de sinteză, vitamina C, glucocorticoizii, acționează ca inhibitori in vivo ai formării de histamină la nivelul mastocitelor sub acțiunea histidindecarboxilazei, care transformă histidina în histamină. Acest tratament s-a dovedit eficace în numeroase cazuri de urticarie, edem Quincke și boala serului.

Unele substanțe care cresc eliberarea histaminei împiedicînd depozitarea ei sînt indicate în profilaxia declanșării crizelor acute ce pot apare în alergodermiile cronice. Din această categorie amintim produsele macromoleculare cum este dextranul și polivinilpirolidonul, codeina, morfina, polimixina, și altele.

Agenții adrenergici (adrenalina, efedrina, epinefrina), stimulînd adenilciclaza prin intermediul receptorilor beta-adrenergici, produc o creștere a acidului adenozinmonofosforic ciclic cu efect inhibitor al eliberării histaminei din mastocit. Epinefrina are efecte temporare în urticaria acută iar în urticaria cronică, în combinație cu ketotifen-ul determină ameliorări. Epinefrina exercită de asemenea un efect adițional favorabil, inducînd, împreună cu antigenul, o stare refractară după degranularea mastocitelor.

Scanned with OKEN Scanner

Cromoglycatul de sodiu este un protector al mastocitelor, realizînd blocarea eliberării de mediatori prin mecanisme imunologice. Preparatul Zaditen (ketotifen) are un efect analog cu cel al cromoglycatului, la care se adaugă efecte anti-histaminice competitive, pe receptorii H-1. Este foarte eficace în prevenirea crizelor de astm și rinită alergică; este deasemenea util în tratamentul urticariilor *a frigore* și în puseele de urticarie pigmentară.

Prin blocarea alfa-receptorilor, dihidroergotamina stimulează indirect beta-receptorii fiind utilă în unele urticarii rezistente la alte tratamente.

Unele substanțe pot fixa cantitățile crescute de histamină circulantă. Astfel heparina a fost utilizată cu bune rezultate în urticarii severe, iar plasmapexina, fracțiune globulinică, poate, la rîndul său, să fixeze histamina.

Antihistaminicele de sinteză sînt principalele medicamente utilizate în tratamentul urticariei de diferite tipuri. Prin structura lor chimică, asemănătoare cu histamina, acționează competitiv la nivelul receptorilor tisulari ai acesteia, inhibînd astfel efectele ei farmacologice (inhibiție competitivă și reversibilă). Deosebit de aceasta, antihistaminicele scad permeabilitatea vasculară și au un ușor efect anestezic local. Majoritatea antihistaminicelor clasice care blochează receptorii H-1, dau rezultate bune în tratamentul urticariei, al angioedemului și al altor reacții alergice cutanate, ca și în tratamentul manifestărilor reaginice: astm, rinită alergică, dermatită atopică, și altele.

Dozele eficiente variază de la bolnav la bolnav; efectele secundare (somnolență, amețeli, hiporeflectivitate cu tulburări de coordonare), determinate de dozele mari de antihistaminice necesare în unele cazuri, sînt mai greu de suportat. Acest inconvenient poate fi înlăturat prin administrarea, înainte de culcare, a unui preparat cu acțiune prelungită, cum este Tavegyl-ul, sau de lungă durată, cum este Romerganul, deoarece activitatea antihistaminică este mai persistentă decît somnolența, menținîndu-se și în ziua următoare. Trebuie remarcat deasemenea că efectele secundare, puternice la începutul tratamentului, se reduc cu timpul permițînd creșterea dozelor. În cazul unor bolnavi care nu suportă tratamentul nici în aceste condiții este necesară spitalizarea.

Majoritatea antihistaminicelor, indiferent de grupa farmacologică din care fac parte, au o activitate comparabilă, dar există mari variații individuale în răspunsul bolnavilor la aceste medicamente; se impune o individualizare a tratamentului și asocierea eventuală a mai multor preparate din diferite subgrupe farmacologice. În ultimii ani s-au realizat noi progrese prin sinteza unor preparate cu acțiune prelungită, cu efecte asociate asupra mai multor mediatori ai reacțiilor anafilactice, cu efecte secundare mai reduse. În stabilirea unui tratament cu antihistaminice se urmărește obținerea unei eficiențe maxime. Antihistaminicele sînt evaluate în funcție de efectul lor inhibitor asupra reacțiilor mediate de histamină, dar și pentru afinitatea lor față de receptorii specifici H-1 și H-2 ai histaminei. Pe baza studiilor de afinitate față de receptorii H-1 s-a constatat că cyproheptadina și hidroxizina sînt cele mai eficace dintre antihistaminicele actuale. Antagoniști ai histaminei la nivelul receptorilor H-2 sînt o serie de substanțe dintre care în prezent se folosește mai mult cimentidina (Tagamet). Acest preparat determină o acțiune mai bună în asociație cu antihistaminicele antagoniste ale receptorilor H-1.

Scanned with OKEN Scanner

Hidroxizina, prin efectele sale antihistaminice, anti-serotoninice, anti-acetylcholinice, și ușor sedative este utilă în variate forme de urticarie și are o acțiune puternic anti-pruriginoasă, care se instalează în 14—30 minute, persistînd 3—6 ore. Poate fi administrată singură (pînă la 75 mg/zi) sau în asociație cu alte preparate.

Cyproheptadina (Periactin, Peritol), derivat al propylenaminei, este un antihistaminic cu activitate antiserotoninică asociată, eficace în numeroase cazuri de urticarie (un comprimat de 4 mg × 3/zi); pare să fie medicamentul de elecție în urticaria la frig. Nu se administrează la copiii în creștere deoarece reduce hormonii corticotropi și inhibă creșterea.

Din același grup fac parte Fenystil-ul și Feniramina. Antihistaminic larg utilizat, Feniramina se administrează sub forma a două-trei comprimate de 50 mg/zi la adulți, comprimate de 10 mg la copii. În alergodermiile acute, severe, Feniramina se administrează intramuscular sau intravenos (fiole de 50 mg).

Tavegyl-ul, etanolamină cu acțiune retard, este administrat sub formă de comprimate de 1 mg (2—3/zi).

Clorfenoxamina, alkylamina cu efect antihistaminic și anti-colinergic se administrează la adult sub formă de capsule de 20 mg (3/zi), iar la copii 1/4—1/2 din această doză.

Romerganul, derivat phenothiazinic cu efect analgezic și sedativ, se administrează sub formă de tablete de 30 mg (2—4/zi), sub formă de sirop la copiii peste 3 ani (0,5—1,0 mg/kg corp/zi), la nevoie fiole a 25 mg, 1—2/zi.

Simpaticomimeticele (adrenalina, noradrenalina) rămîn o medicație de elecție în urticarie și angioedem acut, asociate cu reacții anafilactice sistemice. Adrenalina se administrează subcutanat (0,1—0,5 ml din soluția 1‰ de 3—4 ori pe zi), în caz de urgență putîndu-se injecta intravenos. Cele mai importante contraindicații ale adrenalinei sînt insuficiența cardiacă, hipertensiunea arterială, arterioscleroza cerebrală, embolia pulmonară, hipertiroidia, iar dintre accidentele posibile amintim edemul pulmonar acut, fibrilația ventriculară, hemoragia cerebrală, escarele la locul administrării. Unii specialiști mai utilizează și în prezent efedrina sau alți agenți simpaticomimetici ca adjuvanți în cazurile de urticarie rezistente la antihistaminice.

Deși teofilina inhibă secreția de mediatori din mastocite, rezultatele tratamentului sînt adesea modeste.

În cazurile severe de urticarie întîrziată la presiune și de boală a serului cu manifestări viscerale, ca și în bolile de colagen, este indicată administrarea de corticoizi. Corticoizii nu sînt utilizați în mod obișnuit în tratamentul urticariei cronice, în care nu se obțin ameliorări decît cu doze relativ mari (20—30 mg prednison/zi) și prelungite, ceea ce expune la complicații.

Glucocorticoizii au marcat un progres indiscutabil în tratamentul reacțiilor alergice grave, în urticariile acute, întinse, în cazul unui prurit feroce, în scurtarea unui puseu care se prelungește sau în cazurile rezistente la alte tratamente.

Prin acțiunea lor antiinflamatoare, glucocorticoizii suprimă mecanismele imunoefectoare, acționînd asupra efectelor biochimice ale reacției antigen-anticorp. Ei acționează ca antagoniști ai kininelor și prostaglandinelor, blochează histamina și prin aceasta contracarează efectele acestor mediatori asupra permeabilității vasculare, reducînd diapedeza și migrarea celulelor,

Scanned with OKEN Scanner

contribuie la menținerea integrității membranei celulare și stabilizează membranele organitelor celulare.

Glucocorticoizii exercită un important efect antiexsudativ prin întărirea endoteliului capilar și menținerea reactivității vasculare cu potențarea răspunsului vasopresor la simpaticomimetice. Dozele mari și prelungite pot avea efecte contrare.

În urticarie și edem Quincke corticoterapia sistemică nu trebuie folosită în mod abuziv; ea nu constitue o medicație de rutină și nu trebuie prescrisă bolnavilor cu contraindicații evidente. Tratamentul cu corticoizi trebuie rezervat pentru formele acute, grave, de urticarie extensivă asociată cu reacții anafilactice după penicilină sau alte medicamente, prin înțepături de insecte, în cursul hiposensibilizărilor specifice și în edemul angioneurotic cu manifestări glotice și risc de asfixie, cînd se indică tratamente de scurtă durată cu doze mari (hemisuccinat de hidrocortizon 300—400 mg/zi în perfuzie lentă) sau tratamente cu doze reduse în unele forme rare, cum sînt urticaria întîrziată la presiune, vascularitele urticariene, erupțiile urticariene din bolile de colagen.

Există deasemenea un mic număr de bolnavi cu forme severe de urticarie sau angioedem cronic care nu răspund decît la corticoizi; în aceste cazuri este justificat tratamentul cu doze mici de prednison care se administrează la interval de două zile.

În tratamentul urticariei cronice antihistaminicele s-au dovedit uneori puțin eficace. Ele trebuie administrate în episoadele de urticarie recidivantă în mod continuu și profilactic. În cazul în care tratamentul nu reușește să reducă erupția se recomandă asocierea mai multor preparate din grupe chimice diferite și asigurarea unui nivel eficace al antihistaminicelor în momentele critice ale erupției urticariene, utilizarea combinată a preparatelor de tip H-1 și H-2.

Proprietățile antihistaminice ale medicamentelor antideprimante triciclice au fost recent reevaluate. Studii recente au confirmat eficiența acestor preparate care pot da rezultate bune în urticaria cronică în special în cazurile cu o componentă psihogenă. Ținînd seama de patogenia foarte variată a acestei manifestări s-au făcut încercări de tratament cu inhibitori ai kalikreinei cum este aprotinina obținîndu-se uneori rezultate satisfăcătoare.

Tratamentul dermografismului trebuie să prevadă îndepărtarea oricărui factor cu efect vasodilatator, a traumatismelor etc. Dintre antihistaminice cel mai utilizat este hidroxizina; adăugarea unui blocant a receptorilor H-2 nu este general acceptată.

În tratamentul urticariei tardive la presiune s-au obținut unele rezultate prin corticoreterapie sistemică cu doze mici administrate timp îndelungat. O stare refractară poate fi indusă prin epuizarea rezervelor cutanate de histamină printr-un eliberator cum este compusul 48/80. La unii bolnavi s-a observat o ameliorare clinică după administrarea de preparate fibrinolitice.

În urticaria solară se recomandă evitarea oricărei expuneri nenecesare la lumina solară, folosirea unor preparate eficiente de ecranare a radiației solare care să asigure protecție în spectrul corespunzător de sensibilitate. După unii autori se poate induce o toleranță specifică prin expunerea repetată la radiația solară; efectul s-ar datora epuizării stocurilor de histamină din mastocitele cutanate. Tratamentul acestor bolnavi trebuie individualizat

Scanned with OKEN Scanner

avînd în vedere variabilitatea mecanismelor patogenice. S-au semnalat rezultate în unele cazuri cu hidroxizină sau prin asocierea psoralenului cu clorochina și expunere la ultraviolete.

În urticaria esențială la rece nu există un tratament specific. Se recomandă evitarea expunerii la temperaturi scăzute și administrarea de cyproheptadină care, în unele cazuri a determinat ameliorări. Antihistaminicele nu au efect decît în administrări profilactice. În urticaria colinergică s-a obținut evitarea episoadelor eruptive ce survin după eforturi fizice sau alte împrejurări care stimulează sudația, prin aplicații reci (ghiață sau băi reci). S-a propus inducerea toleranței prin efectuarea unor băi calde progresive și aplicării de ultraviolete. S-au obținut deasemenea bune rezultate în formele rezistente de urticarie colinergică prin administrarea de antidepresive triciclice.

Local, în tratamentul urticariei se pot folosi loțiuni antipruriginoase ușor acide (acid acetic 2% în apă) sau reductoare (apă ihtiolată 2%).

Tratamentul angioedemului ereditar cuprinde: tratamentul atacului acut, măsuri preoperatorii și măsuri profilactice menite să prevină crizele spontane.

În general, în crizele de edem Quincke acut grav cu manifestări glotice și risc de asfixie se administrează adrenalină (0,3—0,5 ml din soluția 1‰ subcutanat la interval de 10—20 minute, sub controlul tensiunii arteriale). În cazurile extreme se poate injecta adrenalina și intravenos (0,1—0,3 ml din soluția de 1‰ în amestec cu ser fiziologic) lent.

În cazurile asociate cu stare de șoc anafilactic, cu prăbușire tensională, se recurge la noradrenalină. Concomitent se poate administra intramuscular și un antihistaminic.

Se instalează oxigenoterapie orală prin tub endotraheal sau, în cazuri de extremă gravitate, se practică traheotomia, care poate salva viața bolnavului.

Corticoterapia cu hemisuccinat de cortizon (300—400 mg/zi) evită instalarea unui edem laringian prelungit. Practic nu s-au stabilit metodele terapeutice specifice pentru întreruperea unui atac spontan de angioedem ereditar, după debutul acestuia.

La măsurile menționate mai sus se adaugă perfuzii cu plasmă, care, prin aportul de inhibitori pot produce uneori ameliorări.

În tratamentul angioedemului ereditar sînt utilizate în prezent două categorii de medicamente: agenți antifibrinolitici și derivați sintetici ai hormonilor androgeni anabolizanți care cresc sinteza inhibitorului deficitar și scad catabolizarea lui, prezentînd efecte masculinizante reduse.

Dintre agenții antifibrinolitici, acidul tranexanic și acidul deltaminocaproic sînt activi în prevenirea atacurilor acute și pot suprima manifestările intraoperatorii, dar prezintă o toxicitate semnificativă în doze mari.

De mai mulți ani se cunoaște efectul protector al derivaților sintetici androgenici care constituie în prezent medicația de elecție. Cel mai mult folosit, Stanazolul, mai puțin costisitor decît Danazolul, poate, după controlarea episodului acut, să mențină remisiunea cu doze reduse de preparat.

Un tratament eficace și lipsit de riscuri ar consta în administrarea de inhibitor al fracțiunii C1 activate, concentrat sau purificat, preparat care în prezent este obținut cu dificultate și este costisitor.

Scanned with OKEN Scanner

Tratamentul specific de modificare a terenului alergic. S-au recomandat injecţii subcutanate de plasmă cu efect histaminoprotector. Histaminoglobina, preparat realizat din gamaglobulină şi histamină, acţionează ca un antigen complet în care histamina joacă rol de haptenă; preparatul este utilizat pentru „imunizare" antihistaminică.

Halpern a iniţiat tratamentul cu gamaglobulină, în special cea preparată din placentă, pentru rolul competitiv faţă de anticorpii sensibilizanţi. Metodele mai vechi (antihemoterapie, peptonoterapie, injectarea de soluţii de hiposulfit de sodiu sau de magneziu) dau rezultate inconstante. Hiposensibilizările specifice cu alergeni al căror rol sensibilizant a fost bine precizat dau adesea rezultate bune, în special în cazul pneumalergenelor, al veninului de himenoptere şi al unor medicamente care nu pot fi înlocuite din tratamentul anumitor afecţiuni, cum este penicilina.

BIBLIOGRAFIE

ALLEN K. P. — Angioedema, *New Engl. J. Med.*, 1984, 310, 35, 1662—1663.
ARONIER H. S. — Allergie et antihistaminiques de synthèse, *Med. et Hyg.*, 1984, 42, 1737.
BURRALL B. A., HUNTLEY A. C. — Urticaria and angioedema, *Clin. Rev. Allergy*, 1985, 3, 95—116.
CHARPIN J. — Allergologie, Flammarion-Médicine, Sciences, Paris, 1983.
COLŢOIU AL. — Sindroame de urgenţă în Dermatologie, Editura Medicală, Bucureşti, 1976.
CZARNELZKI B. M., GALINSKIG G., MEISTON R. — Cutaneous and pulmonary reactivity in cholinergic urticaria, *Brit. J. Derm.*, 1984, 110, 5, 587—591.
DOUGLAS H. M. şi col. — Cold urticaria and virus infections, *Brit. J. Derm.*, 1986, 114, 311—318.
DOUGLAS H. M. G. — Chronic urticaria, intolerance for aspirin and food additives, and relationship with atopy, *Brit. J. Derm.*, 1983, 108, 109.
ERFFMEYER I. E., HOLMAN J. — Allergic syndromes induced by physical exercise, *Texas Med.*, 1984, 3, 27—30.
GIANNETTI A. şi col. — Urticaria cronica, *Gior. Ital. Dermatol. e Venerol.*, 1984, 119, 2, 75—136.
GLEICH G. J., şi col. — Episodic angioedema associated with eosinophillia, *New Engl. J. Med.*, 1984, 310, 1621—1626.
LENNART J. A. — Urticaria, Proc. XVI-th Internat. Congress of Dermatol, Tokyo, May 1982, University of Tokyo Press, 1983.
LYNDAM E. M., şi col. — Greater inhibition of dermographism with combination of H-1 and H-2 antagonists, *Ann. of Allerg.*, 1983, 50, 264—265.
MARDER R. J., şi col. — C-19 deficiency associated with urticaria-like lesions and cutaneous vasculitis, *Am. J. Med.*, 1976, 61, 560—565.
MATHEWS K. P. — Management of urticaria and angioedema, *J. Allergy Clin. Immunol.* 1980, 66, 5, 347—357.
MENEGHINI C. L., ANGELINI G. — Eczémas de contact allergiques et reactions par voie générale à l'allergie, *Méd.* et *Hyg.*, 1985, 43, 879—886.
MONROE E., JONES H. E. — Urticaria, *Arch. Dermatol.*, 1977, 113, 80—90.
MURPHY G. M., şi col. — Persisting cholinergic erythema, a variant of cholinergic urticaria, *Brit. J. Derm.*, 1983, 109, 343—348.
ORMEDA A. D., HOTT P. I. — Acute urticaria due to alcohol, *Brit. J. Derm.*, 1983, 108, 6, 723—725.
SAURAT H. J. — Urticaries chroniques — mesures thérapeutiques, *Rev. Prat.*, 1977, 27, 59, 4123—4127.
SEIDENARI S., şi col. — Urticaria cronica, *Giorn. Ital. Dermatol.*, 1984, 119, 2, 109—112.
SOTER N. A., WASSERMAN S. R. — Physical urticaria and angioedema, *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1980, 66, 5, 358—365.
STEINMANN H. K., şi col. — Aquagenic pruritus. Clinical findings in twenty-nine patients, *Brit. J. Derm.*, 1984, 111, Suppl. 26, 15.

Scanned with OKEN Scanner

TAKESHI A., MINAMI I. — Solar urticaria, *Arch. Dermatol.*, 1977, 113, 157—162.
VARONIER H. S. — Allergie et antihistaminiques de synthèse, *Méd. et Hyg.*, 1984, 42, 1737—1739.

7.3.2. ECZEMA

Eczema este o reacţie cutanată alergică, indusă de variaţi agenţi endogeni şi exogeni, care se manifestă prin pusee eruptive inflamatorii cu eritem, edem şi veziculaţie, însoţite de prurit, avînd tendinţă la extindere şi cronicizare. Leziunea cea mai caracteristică a eczemei este vezicula, care, trecînd prin mai multe stadii evolutive, imprimă erupţiei un aspect polimorf. O dermatită (proces inflamator al tegumentului) nu poate fi considerată eczematoasă fără ca să prezinte, la un moment dat al evoluţiei sale, veziculaţie clinică sau histologică. Semnul histologic distinctiv al eczemei este edemul intercelular al epidermului — spongioza — şi veziculaţia corpului mucos.

Eczema este una dintre cele mai frecvente afecţiuni cutanate, reprezentînd aproximativ 1/3 din totalul consultaţiilor de dermatologie. Este o afecţiune cutanată însoţită de simptomatologie locală şi generală supărătoare, care scoate pacientul din activitate.

Orice formă de eczemă poate fi agravată de căldură, efort, infecţii microbiene sau fungice şi de sensibilizări de contact, faţă de care tegumentul eczematos este mult mai susceptibil decît cel normal.

Din punct de vedere al evoluţiei eczema a fost împărţită în forme acute şi cronice, între care nu există o demarcaţie netă ci o trecere continuă prin manifestări intermediare cu leziuni variate, care pot coexista uneori pe acelaşi placard. Eczemele au mai fost de asemenea clasificate după criterii morfoclinice şi etiopatogenice.

7.3.2.1. FORME MORFOCLINICE DE ECZEMĂ

Eczema vulgară este forma cea mai frecventă. Se localizează pe membre, de obicei bilateral simetric, la extremitatea cefalică, în regiunea cervicală, la nivelul plicilor, în regiunea genitală, mai rar pe trunchi.

Această formă comună se manifestă printr-o erupţie în plăci sau placarde unice sau multiple, de dimensiuni şi forme variabile, slab delimitate faţă de tegumentul normal, cu aspecte diferite după stadiul evolutiv. Eczema vulgară trece succesiv prin mai multe stadii, caracterizate prin: eritem, veziculaţie, zemuire, crustificare, descuamare şi, în eczemele mai vechi, lichenificare.

Simptomul principal al eczemei este pruritul care precede de cele mai multe ori erupţia. Aceasta debutează prin apariţia unui eritem difuz, edematos, mai intens în zonele de tegument lax, însoţit de simptomatologie generală: agitaţie, insomnie, curbatură.

Placardele eritematoase se acoperă de mici vezicule superficiale cu conţinut clar care apar în pusee succesive, ducînd la extinderea leziunilor. Veziculele se pot usca formînd mici cruste şi scuame. De cele mai multe ori însă, veziculele superficiale şi fragile se rup spontan sau în timpul scărpinatului, lăsînd mici eroziuni rotunde, punctiforme, zemuinde. Suprafaţa placardului se acoperă de un lichid clar, transparent, gălbui, ca rezultat al transudării continue a serului şi a limfei din vasele dermice dilatate. După un interval de timp variabil, zemuirea începe să se reducă, serozitatea uscîndu-se în contact

Scanned with OKEN Scanner

Fig. 7.10. — Eczemă acută. Eritem și veziculație

Fig. 7.11. — Eczemă acută exsudativă a feței

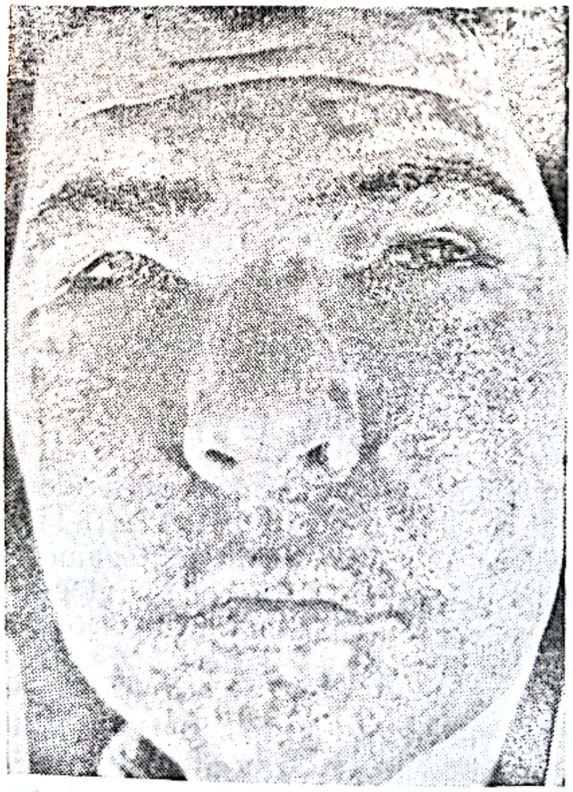


Fig. 7.12. — Eczemă acută a feței

Fig. 7.13. — Eczemă cronică descuamativă a feței

Scanned with OKEN Scanner

cu aerul: se formează cruste gălbui, ușor detașabile. După căderea crustelor rămîne o suprafață roșie, lucitoare, acoperită de un epiderm subțire ce se desprinde în scuame fine, lamelare sau furfuracee, care se refac continuu timp de mai multe zile sau săptămîni, după care erupția se atenuează, tegumentul revenind la normal.

Fig. 7.14. — Eczemă cronică lichenificată a piciorului

Fig. 7.15. — Eczemă piodermizată a mîinii

Dermita eczematoasă acută are un debut brusc și evoluează cu fenomene inflamatorii intense. Tabloul clinic este predominat de eritem edematos, veziculație și zemuire. După cîteva pusee, erupția tinde să se vindece, cu posibilitatea apariției de noi recidive.

Eczema subacută se caracterizează prin pusee eruptive care se succed timp de mai multe săptămîni. Eczema cronică se instalează insidios și poate persista luni sau ani de zile, prezentîndu-se sub forma unor placarde de tegument îngroșat, discret eritematos, cu descuamare și tendință la lichenificare.

De obicei, eczema evoluează în pusee recidivante cu leziuni eruptive din diferitele faze descrise, coexistînd la nivelul aceluiași placard, care ia astfel un aspect polimorf. Erupția poate fi limitată la o anumită regiune de tegument sau poate să se prezinte sub formă de placarde diseminate pe zone largi și se poate, uneori generaliza, trecînd în starea de eritrodermie. O altă caracteristică a eczemei este tendința de a se disemina la distanță de localizarea inițială.

Complicații. Traumatismul reprezentat de scărpinat poate determina eroziuni și excoriații, care favorizează infecțiile secundare, serozitatea ce acoperă în aceste cazuri placardele de eczemă constituind un mediu excelent de

Scanned with OKEN Scanner

cultură. Piodermizarea survine îndeosebi în jurul plăgilor și ulcerelor, în zonele intertriginoase, caracterizîndu-se prin exacerbarea eritemului, impetiginizare sau apariție de pustule și crustificare. Sensibilizarea de contact la preparatele topice aplicate constituie, de asemenea, o complicație ce accentuează manifestările eczemei.

Histopatologie. Modificările histopatologice din cadrul eczemei au fost descrise ca o serie de reacții în lanț, produse de procesul inflamator ce interesează epidermul și dermul subiacent.

În eczema acută, la nivelul epidermului, modificarea esențială este spongioza, edem intercelular care determină întinderea și uneori ruperea legăturilor intercelulare, cu formarea de mici grupuri de vezicule în care plutesc limfocite, rare histiocite și celule malpighiene. Stratul malpighian este îngroșat — acantoză — , îndeosebi la nivelul crestelor interpapilare. Vasele dermice, cu precădere cele din zona papilară sînt dilatate, înconjurate de edem și infiltrat limfocitar, rare polinucleare neutrofile și eozinofile; în prezența infecției, polinuclearele invadează epidermul.

În eczema subacută și cronică, spongioza și veziculația se reduc pînă la dispariție, acantoza interpapilară pronunțată se asociază cu formarea unui strat cornos parakeratozic, înlocuit mai tîrziu de hiperkeratoză.

În eczema lichenificată infiltratul dermic mixt este dens, simulînd un granulom.

Studii de microscopie electronică efectuate în eczema de contact experimentală au arătat că, modificarea primitivă este vasodilatația și extravazarea unor celule mononucleate, care migrează spre epiderm, unde se formează spongioza.

Din punct de vedere clinic, eczema nu trece întotdeauna prin toate stadiile descrise; adesea, una din faze poate fi discretă, în timp ce altă fază predomină, dînd un aspect particular erupției. La acestea, se adaugă faptul că, unele zone de tegument tind să dezvolte anumite aspecte de eczemă, cît și intervenția frecventă a infecțiilor secundare. Eczema vulgară poate lua astfel diferite aspecte:

— eczema rubrum, localizată la față sau la nivelul organelor genitale, intens eritematoasă și edematoasă, simulînd un erizipel;

— eczema zemuindă, cu exsudație abundentă și prelungită;

— eczema uscată cu placarde eritematoase, prezentînd descuamare și crustificare, formă greu de deosebit de eczematide;

— eczema keratozică cu sediul pe palme și plante, unde stratul cornos îngroșat crapă și se exfoliază în lamele;

— eczema lichenificată, aspect pe care îl îmbracă dermitele eczematoase cronice, intens pruriginoase. Se prezintă sub forma unor plăci sau placarde bine delimitate, îngroșate, indurate, cenușii, brăzdate de șanțuri, cu evoluție torpidă, întreruptă de episoade de acutizare etc.

Eczema papuloveziculoasă este o formă morfoclinică de eczemă mai rar întîlnită. Leziunea elementară caracteristică este o papulo-veziculă eritematoasă, cu aspect histopatologic caracteristic de eczemă.

Erupția, diseminată uneori pe zone întinse de tegument, se localizează de predilecție pe fețele de extensie ale membrelor, pe dosul mîinilor, în regiunea cervicală etc. Este constituită din mici elemente papuloase centrate de o veziculă, izolate sau grupate în buchete. În evoluție, erupția îmbracă un caracter mai polimorf prin ruperea sau uscarea veziculelor și apariția de cruste.

Scanned with OKEN Scanner

Această formă de eczemă, intens pruriginoasă, poate prezenta de asemenea leziuni de scărpinat și piodermizări secundare.

Diagnosticul diferențial se face cu prurigo-ul, afecțiune cutanată pruriginoasă, caracterizată prin leziuni papuloveziculoase, în care elementul eruptiv principal este papula, vezicula fiind mai discretă sau absentă.

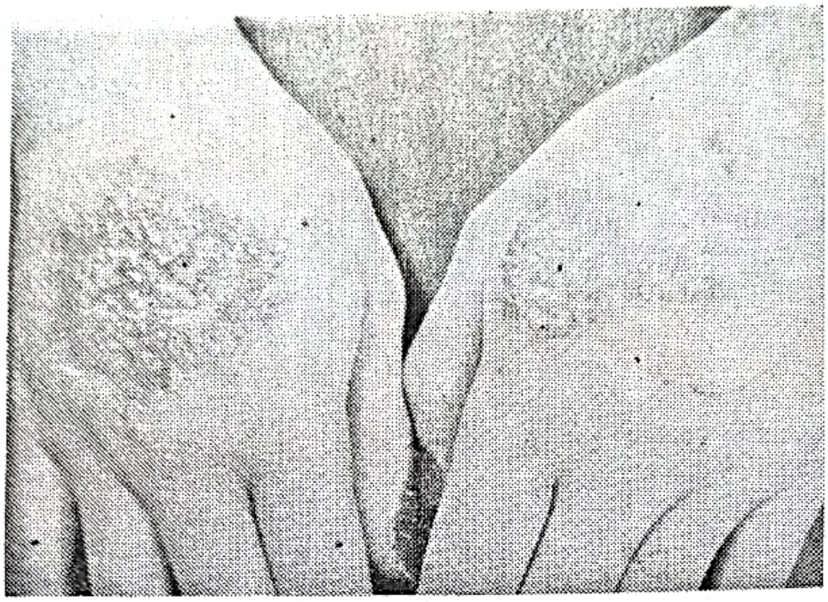


Fig. 7.16. — Eczemă numulară a mîinilor

Eczema mumulară este un mod de răspuns cutanat caracterizat printr-o leziune eczematoasă discoidă ca o monedă, cu diametru de 5 cm, cu vezicule și papulovezicule aglomerate pe o bază eritematoasă. În forma obișnuită, una sau mai multe plăci eruptive acute, exsudative și crustoase se dezvoltă brusc pe dosul mîinilor, urmate în unele cazuri de apariția simultană de leziuni în alte teritorii. Sediile predilecte sînt dosul mîinilor și al degetelor, fețele de extensie ale antebrațelor.

La femei tinere leziunile rămîn localizate, în tot cursul evoluției bolii, la mîini. La bărbații sub 40 de ani, debutul se face tot prin leziuni la acest nivel, cu posibilitatea extinderii erupției la gambe, coapse și brațe. La persoane mai în vîrstă eczema poate să se localizeze inițial în partea superioară a spatelui urmată de alte leziuni la nivelul trunchiului și pe fețele de extensie ale membrelor.

Adeseori, ca urmare a unei suprainfecții, eczema mumulară se acutizează și se extinde rapid la alte teritorii cutanate, inclusiv la față, plăcile eruptive asociindu-se cu grupuri de leziuni papuloveziculoase diseminate neregulat.

Toate formele de eczemă numulară sînt cronice, evoluînd cu remisiuni parțiale, în cursul cărora plăcile manifestă tendința la vindecare centrală. La intervale mai lungi sau mai scurte, cel mai adesea în anotimpul rece, apar recrudescențe. Prognosticul bolii se bazează pe evaluarea tuturor factorilor favorizanți și, în general, este mai puțin favorabil la bătrîni.

Diagnosticul nu pune probleme în formele obișnuite. Placardele izolate pot fi confundate cu herpesul circinat, de care se deosebește prin prezența leziunilor pe întreaga placă, nu numai la periferie. Examenul micologic tran-

Scanned with OKEN Scanner

șează diagnosticul. Diagnosticul se mai face cu eczemele de contact, cu psoriazisul caracterizat prin leziuni mai uscate, fără zemuire.

7.3.2.2. ETIOPATOGENIA ECZEMEI

Eczema este produsă de variaţi agenţi cu proprietăţi alergizante pe un teren particular, cu aptitudini eczematogene. Printre factorii de teren, trebuie menţionaţi: predispoziţia congenitală (diateză atopică, seboreică etc.),

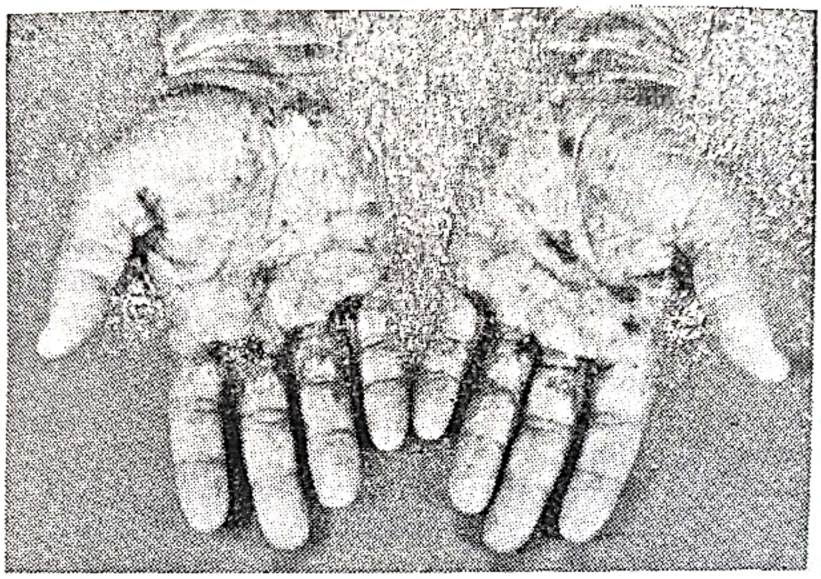


Fig. 7.17. — Eczemă keratozică şi fisurare a miinilor

dezechilibrele neuropsihice, tulburările endocrine, digestive, carenţele vitaminice etc. O serie de factori locali, cum sînt uscăciunea, hiperhidroza, seboreea, au un rol favorizant. La acestea se adaugă condiţiile mediului ambiant, substanţele iritante (alcaline, acizi, solvenţi etc.), infecţiile etc.

Sindrom eruptiv alergic, eczema este produsă prin reacţii de tip umoral sau celular, de cele mai multe ori prin mecanism mixt. Alergenele eczematogene sînt foarte variate: ele pot acţiona prin contact direct, exogen, cu tegumentul sau pe cale endogenă.

Din prima categorie fac parte diferite substanţe chimice din mediul de viaţă (detergenţi, cosmetice, coloranţi, substanţe din îmbrăcăminte, sucuri de plante etc.) sau din mediul profesional (săruri de nichel, de cobalt, bicromaţi, substanţe din cauciuc, derivaţi de chinoleină, benzocaină, formaldehidă etc.), diverse preparate topice medicamentoase etc., agenţi care determină dermite alergice sau fotoalergice de contact.

Alergenele microbiene sau micotice de la nivelul unor leziuni cutanate pot produce sensibilizări *in situ* care au un rol preponderent în eczemele intertriginoase, eczema seboreică, unele cazuri de eczemă numulare, eczemele din jurul plăgilor, eczemele de gambă.

Dintre alergenele care acţionează pe cale endogenă, trebuie menţionate în primul rînd: metaboliţii şi toxinele microbiene ca şi produsele fungice, provenite din focare infecţioase, cum sînt: amigdalitele cronice, sinuzitele, granuloamele dentare, colecistitele cronice etc. Alergenele alimentare, cel mai adesea produşi de digestie incompletă formaţi în condiţiile unor deficite

103517

Scanned with OKEN Scanner

enzimatice, singuri sau asociați cu alergene microbiene din colite disbacteriene pot fi la originea unor eczeme endogene.

Pe aceeași cale pot acționa diferite medicamente. O altă categorie de endoalergene cu rol în întreținerea eczemelor cronice sînt cele produse prin alterarea unor structuri epidermice din zonele inflamate. Autosensibilizarea la aceste alergene ar sta la originea apariției de leziuni secundare, la distanță de focarul inițial.

După modul cum acționează alergenele cauzale asupra tegumentului, eczemele pot fi clasificate în:

— dermatitele eczematoase determinate de agenți exogeni;

— dermatite eczematoase determinate de agenți endogeni, la care se adaugă eczemele produse prin mecanism mixt sau cele cu etiologie necunoscută.

În diagnosticul etiologic al eczemei, un rol deosebit îl are anamneza, care poate aduce în cele mai multe cazuri indicații utile privind condițiile de apariție a erupției și alergenul determinant. Topografia erupției poate orienta asupra naturii dermatozei: eczemele produse de factori exogeni se localizează inițial în zonele de contact, pe părțile de tegument cele mai expuse (mîini, față, sau în alte teritorii), în jurul unor plăgi al unor focare de piodermită sau de micoză (la nivelul plicilor, a spațiilor interdigitale de la mîini și picioare), în timp ce eczemele produse pe cale endogenă pot determina placarde diseminate pe trunchi și membre.

Alergenul declanșant poate fi precizat prin diferite investigații alergologice, dintre care cele mai mult folosite sînt testele cutanate: epicutane, cutireacții și intradermoreacții.

Testele epicutane, folosite în dermatita de contact, dau rezultatele cele mai concludente. Reacțiile imunologice in vitro (imunoprecipitări, hemaglutinări pasive, testul de transformare al limfocitelor, testul de inhibiție a migrării monocitelor, testul rozetelor etc.) și investigațiile care pun în evidență o infecție microbiană sau micotică etc. pot fi de asemenea utile în precizarea naturii alergenului.

7.3.2.3. FORME ETIOPATOGENICE DE ECZEMĂ

Dermatita alergică de contact

Este una dintre cele mai frecvente boli de piele, o formă de eczemă produsă prin hipersensibilizare la diferite substanțe chimice externe, ce vin în contact direct cu tegumentul.

Agenții de contact acționează asupra tegumentului prin două mecanisme distincte: unul constînd într-o injurie fizico-chimică directă, ce determină dermatita toxică, iar celălalt avînd la bază o reacție imunologică celulară specifică, cauză a dermatitei alergice de contact. Agenții de contact care acționează numai în prezența luminii determină dermatite fototoxice sau dermatite fotoalergice.

Incidența dermatitei de contact este influențată de dezvoltarea industrială și variază cu modul de viață, îndeosebi cu profesiunea, dermatitele reprezentînd peste 50% din totalul bolilor profesionale. Introducerea unor sensibilizanți puternici, cum sînt rășinile epoxi, a dus la o creștere bruscă a dermatitelor de contact profesionale.

Scanned with OKEN Scanner

Clinic, dermatita alergică de contact se caracterizează printr-o erupție limitată inițial la zona de contact cu reactogenul, erupție care debutează de obicei brusc, cu fenomene inflamatorii intense: eritem, edem, veziculație pronunțată, rareori cu bule, însoțită de prurit intens. Evoluția manifestărilor depinde de durata și frecvența contactului nociv. Forma acută este de obicei de scurtă durată dar poate recidiva. Persistența alergenului în epiderm și derm, în urma unor expuneri repetate, duce la prelungirea evoluției; în forma subacută dermatita de contact se caracterizează prin eritem și crustificare, iar în forma cronică tegumentul afectat apare discret eritematos, mai mult sau mai puțin îngroșat și lichenificat, uneori hiper- sau hipopigmentat, cu rare plăci papulo-veziculoase.

Dermatita de contact este cel mai adesea localizată la nivelul mîinilor și al feței. Trebuie menționat că sensibilitatea pielii față de alergenele de contact variază după regiuni. Tegumentul de la nivelul scalpului, palmelor și plantelor, care are o funcție de barieră foarte eficace, prezintă o rezistență mai mare, astfel că substanțele care sînt manipulate cu mîinile vor determina leziuni numai la nivelul vîrfurilor și pe laturile degetelor sau pe dosul mîinilor. Prin intermediul mîinilor, substanțele pot fi puse în contact și cu alte zone de tegument mai sensibile, cum sînt fața sau scrotul, unde vor determina, de asemenea, reacții de contact. Eczema produsă de vopselele de păr se localizează în zonele cele mai susceptibile ale extremității cefalice (față, urechi) și în regiunea cervicală. Ca varietăți topografice ale eczemei de contact este de remarcat faptul că scalpul prezintă rareori veziculație, iar dermitele de contact localizate la nivelul pleoapelor și cele de pe scrot se caracterizează prin edem important.

În general, mucoasele nu sînt interesate, datorită clătirii lor permanente cu secreții care scad concentrația alergenului și împiedică persistența lui mai îndelungată la acest nivel.

La 30% din pacienți, erupția tinde să se disemineze atît pe zone de tegument învecinate sediului primar, cît și la distanță. În explicarea acestui fenomen, se iau în considerație generalizarea sensibilizării și intervenția unui proces de autoimunizare, în condițiile contactului continuu și extensiv cu alergenul respectiv, după administrarea susținută a unui medicament înrudit chimic cu alergenul de contact sau în cazul diseminării sale hematogene.

Trebuie adăugat că aspectul clinic poate fi modificat de o piodermizare secundară, complicație întîlnită în orice formă de eczemă.

Sensibilitatea de contact poate fi demonstrată clinic prin teste epicutanate sau intradermice, care se pozitivează la 24—48 de ore și se mențin timp îndelungat.

Dintre factorii predispozanți pentru apariția dermatitei de contact, trebuie luați în considerație, în primul rînd, factorii constituționali, capacitatea de a dezvolta sensibilizare de contact variază de la individ la individ și este condiționată genetic. Vîrsta pare să influențeze în mică măsură sensibilitatea față de substanțele de contact. La bătrîni și copii, frecvența dermitei de contact este în general mai mică datorită mediului de viață, mai puțin încărcat cu agenți de contact. În ceea ce privește diferențele între sexe semnalate de unii autori, acestea s-ar datora mai curînd factorilor de mediu.

Factorii nespecifici locali influențează, la rîndul lor, apariția, severitatea și localizarea eczemei de contact; dintre aceștia amintim: traumatismele externe (frecături, presiuni), căldura și perspirația, ocluzia (pansamen-

Scanned with OKEN Scanner

tele sub film de plastic, mănușile de cauciuc etc.), leziunile cutanate preexistente etc.

Dermatitele fotoalergice, situate pe zonele de tegument expuse la lumină, se caracterizează prin placarde bine delimitate, eritematoase, cu vezicule sau papulo-vezicule, asemănătoare cu dermatitele simple de contact. Reacțiile fotoalergice pot lăsa la unii indivizi o sensibilitate la lumină ce persistă mult timp după îndepărtarea substanței fotosensibilizante, care se elimină probabil lent, de la nivelul tegumentului. Unele plante (compozite, licheni) pot determina atît sensibilizări de contact simple cît și reacții fotoalergice. În apariția acestor reacții intervin variați factori, cum sînt: concentrația alergenului, absorbția sa percutanată, durata expunerii la lumină și intensitatea acesteia, la care se adaugă caracteristici individuale ale pacientului: grosimea stratului cornos și cantitatea de melanină, secrețiile cutanate.

Histopatologic, primele manifestări ale dermatitei alergice de contact pot fi observate la 6—8 ore după un nou contact cu alergenul și constă în vasodilatație, edem și apariția unui infiltrat perivascular dermic, constituit din celule mononucleate ce migrează spre epiderm. Se dezvoltă apoi un edem intercelular în părțile mijlocii și profunde ale epidermului, care ia aspect spongios, cu formarea de vezicule; în fazele mai tardive ale bolii se remarcă infiltrate dermice cu bazofile și eozinofile ca și depozitarea de fibrină în dermul reticular.

Etiopatogenie. Din punct de vedere etiopatogenic se poate spune că dermatita alergică de contact reprezintă o formă unică de răspuns imunologic, interesînd în principal epidermul, structură deosebită fără echivalent la nivelul altor organe.

Dermatita alergică de contact este manifestarea unei hipersensibilizări de tip tardiv, celular, la variate substanțe chimice care vin în contact direct cu tegumentul.

Agenții determinanți variază în funcție de condițiile mediului natural și ale industrializării progresive. Majoritatea sînt substanțe chimice simple, antigene incomplete — haptene — , care trebuie să se unească prin legături covalente, stabile, cu proteine de la nivelul tegumentului pentru a deveni imunogene. Sensibilizarea survine după contactul lor repetat cu tegumentul timp de ani de zile, apariția dermatitei de contact fiind precedată, probabil, de o perioadă de sensibilizare latentă.

Hipersensibilizarea de contact poate fi determinată de o mare varietate de compuși naturali sau artificiali din mediul de viață sau profesional: metale grele, cauciuc, gudroane, materiale plastice, solvenți organici, uleiuri diferite, coloranți, antiseptice, antibiotice, procaină, alte medicamente, formol, conservante, cosmetice, fertilizante, insecticide, plante cum sînt de ex. cele din genul Rhus, flori (crizanteme, lalele etc.).

Pe lîngă metale ca nichel și crom, al căror potențial sensibilizant este bine cunoscut, în ultimul timp s-a scos în evidență rolul cuprului și al aluminiului. S-a semnalat, de asemenea, creșterea sensibilizărilor de contact la rășini sintetice și la pesticide, însoțite uneori de manifestări generale.

În ceea ce privește sensibilizările medicamentoase, s-au remarcat antiseptice ca etilen sau propilen-oxizii iar dintre prezervantele folosite în topicele cosmetice și farmaceutice, s-a constatat că substanțele ce au înlocuit parabenii, cloracetamida, eliberatorii de formaldehidă etc., sînt mult mai puternic sensibilizante.

Scanned with OKEN Scanner

Progresele tehnologice din ultimii ani au permis evidențierea de noi sensibilizanți în diferite profesiuni și analiza unor alergene de contact din plante, responsabile pentru dermatitele întîlnite la grădinari și florari. S-a identificat tulipalin A, prezentă în lalele și diferite plante exotice ca și numeroase lactone puternic sensibilizante, ce se găsesc în salată, crizanteme, anghinare etc.

Majoritatea substanțelor sensibilizante sînt relativ hidrofobe și pătrund cu ușurință în tegument, lipidele de la acest nivel jucînd un rol adjuvant; substanțele chimice liposolubile pot fi absorbite la nivelul glandelor sebacee și a foliculilor piloși, determinînd reacții inflamatorii profunde, fără să existe o lezare a straturilor superficiale ale epidermului care să favorizeze pătrunderea lor. Lipsa foliculilor piloși și grosimea stratului cornos fac ca absorbția percutană să fie mai redusă la palme și plante. Substanțele hidrofile urmează calea glandelor sudoripare, acționînd numai în concentrații mari. Sudoarea poate favoriza dezvoltarea sensibilizărilor de contact prin solvarea unor substanțe din haine, din praf sau ciment, cît și prin macerația pe care o produce.

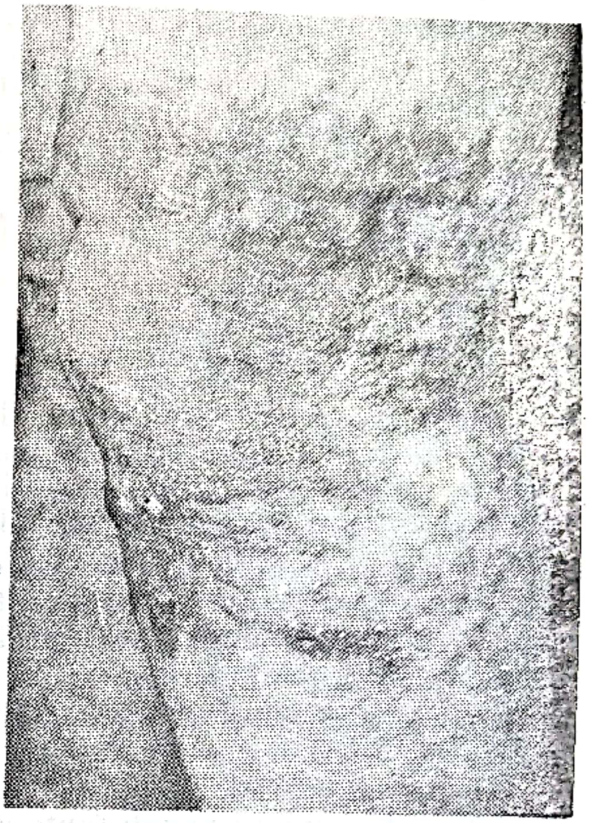


Fig. 7.18. — Eczemă de contact după aplicarea de unguent cu fenilbutazonă

Absorbția percutanată este crescută în condițiile scăderii rezistenței naturale a tegumentului, a funcției sale de barieră. Reducerea cantității de grăsimi și a substanțelor hidrofile din stratul cornos sub acțiunea detergenților, a frigului, a soluțiilor alcaline, creează condiții favorizante pentru sensibilizarea de contact. Absorbția percutanată este, de asemenea, ușurată de modificările inflamatorii ale epidermului. Astfel, leziunile determinate de o substanță cu efect iritant primar, deschid calea alergenilor, iar pe de altă parte, dermatita alergică de contact facilitează pătrunderea iritanților.

Substanțele iritante primare (acizi și baze puternice, solvenți ai grăsimilor, prafurile alcaline, cum sînt cimentul sau varul, bicromatul de potasiu, fenolii, fosforul etc.), aplicate pe tegument în concentrație suficient de mare, o perioadă destul de îndelungată, determină la orice persoană lezări fizico-chimice la nivelul celulelor epidermului. Spre deosebire de substanțele sensibilizante care au nevoie de contacte repetate pentru a determina o reacție alergică, efectul iritant se poate manifesta imediat, în cazul iritanților puternici sau cumulativ, după aplicații repetate de iritanți slabi, rămînînd localizat la zona de contact. Unele alergene de contact pot avea, în concentrație mai mare, și efecte iritante.

Alergene puternice de contact sînt substanțele care prin grupările lor reactive realizează legături covalente stabile cu molecule mari, cum sînt proteinele fibroase din epiderm, precursori ai keratinei, colagenul dermic sau pro-

Scanned with OKEN Scanner

teinele tisulare solubile, proteinele serice, membranele celulare cum este membrana limfocitelor. În procesul de cuplare cu haptenele, proteinele autologe suferă modificări care le fac să piardă caracterul de „self", ele devenind astfel antigenice pentru organism.

Unele substanţe chimice simple, de exemplu unele metale, crom, nichel, pot să schimbe antigenitatea moleculei proteice prin ruperea unei legături disulfhidrice critice, fără să formeze complexe stabile. Astfel cromul hexavalent din bicromatul de potasiu conţinut în ciment, cel mai important sensibilizant industrial, pătrunde rapid prin epiderm unde acţionează prin produşii săi de degradare trivalenţi. Imunogenul este deci complex, iar răspunsul imunologic prezintă specificitate atît pentru haptena chimică cît şi pentru proteina purtătoare. Spre deosebire de reacţiile umorale, cele celulare nu pot fi declanşate decît de aceste unităţi imunogene mari, cu mai mulţi determinanţi.

În cazul unor substanţe care nu se pot combina direct cu proteinele (penicilina, coloranţii azoici etc.) acţionează în acest sens produşii lor de degradare metabolică formaţi în organism.

Alţi agenţi, cum sînt sulfamidele, derivaţii fenotiazinici, buclosamidul, eozina, hexaclorofenul, compuşii salicilohalogenaţi etc., determină sensibilizări de contact prin produşii rezultaţi din fotodescompunerea lor, care se cuplează în mod preferenţial cu colagenul.

Anumite manifestări patologice cum sînt eczemele preexistente, îndeosebi eczemele varicoase, arsurile, iritaţiile cutanate primare ale tegumentului favorizează dezvoltarea de sensibilizări de contact prin potenţarea formării de conjugate haptenă-proteină.

S-a observat că specificitatea reacţiilor celulare nu este absolută, producîndu-se sensibilizări încrucişate la grupuri întregi de substanţe chimice, de exemplu la extracte de flori sau la compuşi ca: iodul, chinina, rezorcina, formalina, la grupuri de substanţe ce conţin o amină primară legată în poziţie „para" de un inel benzenic, fenomenul fiind explicat prin formarea în piele a unui compus de degradare comun, o parabenzochinonă care ar fi haptena determinantă. În acelaşi mod, Vioformul şi substanţele înrudite acţionează prin metabolitul lor comun, o piridină carboxilată. În ceea ce priveşte penicilina, s-a demonstrat că principalii săi produşi de degradare fiziologică sînt determinanţi puternici ai unor reacţii încrucişate de contact, în care antigenul comun este probabil gruparea benzil-penicinoil-lizina cît şi unii determinanţi minori.

Trebuie avut în vedere că reacţiile de contact pot fi determinate concomitent de mai mulţi sensibilizanţi chimici, cum ar fi, de exemplu, diferite topice medicamentoase, cobaltul şi cromul, care dau alergii asociate la muncitorii din construcţii, coloranţii şi alte substanţe din îmbrăcăminte etc. În aceste cazuri, alergenul mai puternic declanşează procesul inflamator, care va favoriza şi apariţia altor sensibilizări.

Timpul necesar pentru dezvoltarea sensibilizării după primul contact cu alergenul depinde atît de imunogenitatea acestuia şi de condiţiile de expunere cît şi de factorii constituţionali şi de rezistenţa tegumentului. Pentru un sensibilizant puternic, cum este dinitroclorbenzenul, acest interval este de 6—25 de zile după care pot apărea manifestările clinice ale dermatitei de contact.

Scanned with OKEN Scanner

Rezultă deci că imunogenii hipersensibilizării de contact sînt mult mai complecşi decît cei din reacţiile umorale, fiind constituiţi atît din haptene cît şi din macromoleculele purtătoare. Cum acestea sînt autologe, se consideră că alergia de contact are un caracter parţial autoimun. Dermatita alergică de contact reprezintă un tip particular de hipersensibilizare celulară, diferită de celelalte forme, prin caracterele sale clinice şi etiopatogenice. Alergenele de contact sînt captate la nivelul tegumentului de celule de tip macrofagic, prelucrate şi prezentate limfocitelor, complexitatea imunogenului fiind o condiţie necesară pentru realizarea cooperării celulare şi pentru activarea celulelor imunocompetente. Cercetările din ultimii ani au arătat că, în sensibilizarea de contact, această funcţie este îndeplinită de celulele Langerhans. În microscopie electronică se observă din primele ore după încărcarea cu alergen de contact a tegumentului, apoziţia limfocitelor cu celule Langerhans şi migraţia lor către ganglionii drenanţi. Celulele Langerhans, capabile să treacă bariera dermo-epidermică în ambele sensuri, pot recunoaşte prin receptorii lor de membrană determinanţii antigenici specifici, pe care după prelucrare îi prezintă celulelor T ajutătoare, fiind celule prezentatoare indispensabile pentru răspunsurile imune cutanate (faza de inducţie), cu rol în inducerea hipersensibilităţii de contact, a respingerii grefelor, în oprirea diseminării virusurilor la nivelul epidermului şi în apărarea antitumorală.

Sensibilizarea de contact se produce prin interacţiunea dintre limfocite şi determinanţii antigenici de la suprafaţa celulelor Langerhans, în asociaţie cu antigenele de histocompatibilitate şi poate avea loc în tegument sau la nivelul ganglionilor limfatici, unde celulele Langerhans pot migra cu încărcătura lor antigenică. Limfocitele T sensibilizate suferă un proces de transformare blastică şi mai multe diviziuni mitotice, cu formarea unei clone lărgite de limfocite T dotate cu receptori specifici pentru alergenul determinant, controlaţi de gene din complexul HLA. După patru zile pînă la trei săptămîni hipersensibilizarea de contact este dezvoltată şi se poate generaliza.

Extinderea sensibilizării şi asocierea unor componente umorale explică apariţia de reacţii sistemice după administrarea pe cale generală a alergenelor de contact. La o nouă încărcare cu acelaşi antigen, reacţia celulară se dezvoltă în cîteva zile. Factorul chimiotactic pentru bazofile, care este eliberat, adaugă primei faze de hipersensibilizare celulară o reacţie cu bazofile ce eliberează mediatori vasoactivi şi determină vasodilataţie, substrat al edemului indurat, ce caracterizează dermatita de contact.

Este evident în prezent că organismul uman, la contactul direct cu alergenul, dezvoltă un răspuns imun mai heterogen, la care participă pe lîngă reacţia celulară, o componentă umorală şi o sensibilizare cutanată cu bazofile. Expunerea sistemică la alergenul de contact este urmată adesea de erupţii urticariene şi manifestări generale.

În cadrul inflamaţiei din dermita alergică de contact se pot distinge o componentă celulară şi o componentă vasculară, mediate de mecanisme independente, în timp ce în alte tipuri de reacţii tardive, aceste două componente sînt corelate, fiind suprimate simultan de iradiere şi ciclofosfamidă. Un alt argument care ne arată caracterul diferit al dermatitei de contact este furnizat de comportamentul teritoriilor cutanate vitiliginoase, care pierd capacitatea de a dezvolta sensibilizare de contact, dar menţin reacţiile de tip tuberculinic. O explicaţie a caracteruluiparticular al dermatitei de contact în cadrul

Scanned with OKEN Scanner

reacțiilor celulare ar consta în modul diferit de prelucrare a antigenului prin intermediul celulelor Langerhans din epiderm.

Vasodilatația și creșterea permeabilității apar la două pînă la șase ore după aplicarea epicutană a antigenului, ajung la maximum după 24 de ore și persistă pînă la 72 ore. La nivelul capilarelor superficiale și în rețeaua venelor mici are loc o trecere de lichid plasmatic bogat în proteine și factori ai coagulării, în timp ce vasele profunde permit migrația de celule sub influența stimulilor chimiotactici.

Reacția vasculară este produsă sub influența a variați mediatori ce acționează concomitent: unii cu greutate moleculară redusă, eliberați de bazofile, și alți mediatori macromoleculari ce provin din celulele mononucleate ale infiltratului ca și unii mediatori încă necunoscuți.

Printre limfochinele eliberate în reacția celulară de contact există factori puternic vasoactivi, cum este factorul reactiv cutanat, activator al chininelor. Intervin de asemenea prostaglandinele sintetizate atît de cheratinocite cît și de celulele mononucleate din infiltrat. Rolul lor în inflamațiile cutanate de origine toxică sau imună este în prezent cunoscut. Prostaglandinele E_1 și E_2 produc un eritem intens ce poate fi antagonizat de indometacin, care le inhibă sinteza. În leziunile de dermatită de contact există de asemenea o cantitate crescută de histamină, care nu este găsită în dermatita ortoergică. Prezența histaminei în leziunile de contact este însă secundară și are mai mult un rol de control, supresiv, asupra limfocitelor T. Dintre ceilalți mediatori vasoactivi cu greutate moleculară mică, s-ar putea să contribuie la dezvoltarea reacțiilor alergice de contact serotonina dar, ca și substanța lent reactivă, nu pare să aibă un rol important.

Intervalul care se scurge de la contactul sensibilizant pînă la stabilirea sensibilizării este numit convențional perioada de incubație. Dacă persoana sensibilizată este reexpusă la alergenul specific, în concentrație corespunzătoare, se dezvoltă o reacție clinică la 24—48 de ore, în funcție de capacitatea de sensibilizare a alergenului și de penetrarea lui în tegument. Unele persoane sensibilizate la o anumită substanță pot tolera totuși contactele ulterioare cu substanța în cauză; în acest caz se poate vorbi de o sensibilizare latentă.

Sensibilizarea odată stabilită tinde să persiste timp îndelungat. Expunerea pe cale sistemică la doze mari de alergen va determina chiar după luni de zile, inflamarea zonelor inițiale de contact. În cazul administrării parenterale s-au observat erupții eritemato-veziculoase ale extremităților și reacții locale severe cu leucocitoză și eozinofilie.

În cazul unei sensibilizări inițiale puternice, aceasta persistă tot restul vieții și poate fi demonstrată prin teste epicutanate. O sensibilizare experimentală la DNCB dispare adesea după aproximativ un an de zile. Sensibilizarea la alergene ubicuitare, cum este bicromatul, are tendința să persiste, în timp ce reacțiile la iritanți marginali, la substanțe mai rar întîlnite, cum este neomicina, tind să dispară. Se menține în acest caz o capacitate de reacție modificată, care se manifestă prin susceptibilitatea crescută la resensibilizare. Sensibilitatea la un alergen poate de asemenea să fie stimulată de contactul cu alergeni secundari.

La bolnavii cu dermatite de contact pot să apară sensibilizări multiple concomitente la substanțe neînrudite. O sensibilizare predispune la o alta sau există o predispoziție genetică, constituțională la sensibilizări multiple simultane. Sensibilizarea se stabilește mai ușor pe o zonă de tegument în prea-

Scanned with OKEN Scanner

labil lezată, cum se întîmplă în cazul topicelor medicamentoase. Unguentele cu antibiotice produc o sensibilizare prin alergenul mai puternic, de obicei antibioticul. Reacţia eczematoasă consecutivă favorizează sensibilizarea la vehicul. Sensibilizările multiple se potenţează reciproc, cum se întîmplă în dermatitele picioarelor produse de bicromaţi, cauciucul şi coloranţii din ciorapi şi încălţăminte. Bolnavii cu un istoric îndelungat de dermatite sînt mai expuşi. Reacţiile încrucişate pot fi cauza unor multiple sensibilizări secundare. Unele substanţe, chimic diferite, prezintă produşi de degradare asemănători prin care se poate stabili sensibilizarea. Aceasta depinde de capacitatea gazdei de a dezvolta reacţii alergice de contact.

În prezenţa unor sensibilizanţi puternici de contact, cum este dinitroclorbenzenul şi substanţele înrudite, majoritatea indivizilor normali dezvoltă hipersensibilizare de contact, aceasta constituind chiar o probă a reactivităţii imunologice celulare. Există încă o susceptibilitate individuală care face ca la cei mai puternici sensibilizanţi indivizii să reacţioneze diferit. La animale s-a dovedit caracterul congenital al acestei susceptibilităţi.

Toleranţa imunologică poate fi indusă pe cale orală, cu alergenul respectiv sau cu substanţe înrudite. S-a demonstrat experimental că aplicaţii repetate de mici cantităţi de DNCB duc la reducerea gradului de sensibilizare sau chiar la abolirea ei. Aplicarea de cantităţi reduse de DNCB la nivelul mucoasei bucale, în mod obişnuit previne sensibilizarea epicutană. Pragul sensibilizării poate să scadă după reexpunerea masivă la un alergen. Unii muncitori pot dezvolta rezistenţă la alergenii profesionali. De regulă aceasta dispare dacă se întrerupe contactul cu mediul profesional.

Deşi la om nu s-au obţinut rezultate prin hiposensibilizare specifică, experimentări la animale au arătat că o cantitate mare de antigen de contact puternic poate induce toleranţă prin scăderea numărului de celule Langerhans epidermice şi prelucrarea deficitară a altor antigene aplicate în aceeaşi zonă de tegument. Haptenele neinterceptate de celulele Langerhans vor induce apariţia de celule supresoare specifice. Depleţia celulelor Langerhans survine deasemenea după corticoizi şi ultraviolete. Aplicarea unui sensibilizant puternic de contact pe tegumentul deficitar în celulele Langerhans nu induce reacţie de sensibilizare ci dimpotrivă toleranţă printr-un mecanism incomplet lămurit.

Dermatita fotoalergică de contact are la bază un mecanism imunologic asemănător cu dermatita alergică de contact care se declanşează în prezenţa agentului fotosensibilizant şi a radiaţiilor electromagnetice corespunzătoare. Manifestările apar pe zonele de tegument expuse la soare, îmbrăcînd aspectul obişnuit al dermitei alergice de contact. Se pot observa şi reacţii mixte fototoxice şi fotoalergice.

Foarte numeroase cazuri de dermatită fotoalergică de contact apar ca efecte secundare ale medicamentelor sau a unor chimicale din mediul de viaţă, cum sînt salicilamida halogenată, produşi de curăţat, cosmetice, antimicrobiene topice, clorpromazină, hexaclorofen etc.

Fitofotodermatozele apar la contactul cu plante şi expunere la soare, fiind favorizate de umiditate.

În *diagnosticul pozitiv şi diferenţial al dermatitei de contact*, examenul clinic şi anamneza au o importanţă primordială pentru stabilirea originii externe a sensibilizării. Erupţia eczematoasă se localizează iniţial pe zona de

Scanned with OKEN Scanner

contact cu alergenul și va continua să afecteze preferențial același teritoriu în cursul puseelor ulterioare, chiar dacă a luat un caracter mai diseminat.

Anamneza poate preciza împrejurările apariției leziunilor, durata și evoluția lor, corelate cu anumite condiții ale mediului natural și profesional, antecedentele alergice și caracterele de teren. Ancheta alergologică la domiciliu și la locul de muncă va trebui să evidențieze agenții sensibilizanți de con-

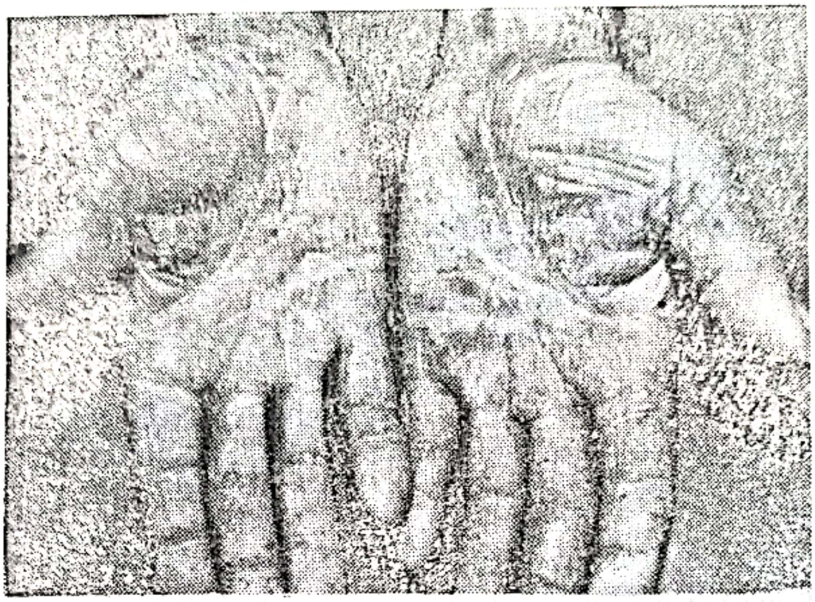


Fig. 7.19 — Eczemă de contact la ciment

tact. Aceștia sînt substanțe în general bine tolerate de către majoritatea indivizilor expuși, determinînd dermatite de contact, indiferent de concentrația lor, numai la persoanele sensibilizate. Pentru precizarea naturii alergenului se recurge la teste epicutane, la probe de excludere a contactantului și de reexpunere a pacientului la alergenul respectiv.

În alegerea alergenilor de testat, ne poate orienta sediul leziunilor. Astfel, de exemplu, eczema mîinilor este determinată mai frecvent de detergenți sau de bicromații din ciment, leziunile palmelor pot fi date de plasticul sau coloranții dintr-un volan sau o manivelă etc. La nivelul feței pot acționa cosmetice, unele pneumalergene etc. 30% din totalul dermatitelor de contact sînt provocate sau agravate printr-o sensibilizare medicamentoasă. Acutizarea unei dermatite preexistente în cursul tratamentului sau generalizarea ei trebuie să ridice problema unei sensibilizări de contact la topicele aplicate. În timpul verii, dermatitele de pe zonele expuse la soare pot fi rezultatul unei fotosensibilizări în care pot interveni unele medicamente ca sulfamidele, griseofulvina și altele.

Testele epicutane își găsesc indicația nu numai în dermatitele de contact, ci în orice tip de eczemă, în care sensibilizarea la factori exogeni ar putea avea rol agravant secundar.

Puține substanțe pot fi aplicate pe tegument ca atare; este preferabil să se folosească soluții în apă, alcool, acetonă sau în metiletilcetonă, stabilind o concentrație convenabilă pentru fiecare substanță, încît să se evite efectul iritativ al soluțiilor prea concentrate și falsele reacții negative pe care le dau soluțiile slabe. Se folosesc, în general, soluții mai puțin concentrate în testele epicutane ocluzive și soluții mai concentrate în testele deschise.

Scanned with OKEN Scanner

Avînd în vedere că 80% din dermatitele de contact sînt determinate de un număr mic de substanţe, acestea trebuie să facă parte în mod obligatoriu din seria standard de alergene folosite în testarea corectă.

Nichelul este unul dintre cei mai frecvenţi sensibilizanţi de contact. Este cauza cea mai obişnuită a dermatitei la femei, prin sensibilizarea la diferite obiecte metalice ce vin în contact direct cu tegumentul: fermoare, nasturi, podoabe etc., în timp ce la bărbaţi nichelul intervine de obicei ca factor profesional. Pentru testul epicutan se foloseşte sulfatul de nichel în soluţie 5%, care dă rezultate concludente, cu rare reacţii fals pozitive.

Cobaltul se găseşte de obicei ca un contaminant al preparatelor de nichel; se găseşte, de asemenea, în ciment şi în materiale dentare alături de bicromaţi, dar într-o formă mai puţin alergenică. Mai este conţinut în uleiuri, coloranţi, anticorozivi.

Testul epicutan se practică cu clorură de cobalt 1 gr %.

În timp ce cromul metal nu dă alergii, sărurile sale sînt sensibilizantele de contact cele mai frecvente în ţările cu înaltă industrializare, determinînd dermatite de contact îndeosebi la bărbaţi, de 3 pînă la 8 ori mai frecvente decît la femei. Cromul este cauza a 20 pînă la 60% din totalul dermatitelor profesionale. Poate acţiona ca sensibilizant cît şi ca iritant, afectînd îndeosebi mîinile (fotografi, litografi etc.); cînd sursa sa este cimentul, manifestările clinice se localizează de obicei la plici, cînd provine din vapori sau praf, dă leziuni la faţă. Testul epicutan se practică cu soluţie 0,5% de bicromat de potasiu.

Stabilizatorii şi antioxidanţii folosiţi în industria cauciucului şi chimicalele utilizate la vulcanizare dau un procent mare de sensibilizări la ambele sexe, atît în mediul profesional cît şi prin diferite obiecte: bretele, jartiere, cabluri, mănuşi de cauciuc, tălpi de cauciuc, benzi adezive etc.

Testul epicutan trebuie practicat cu un eşantion din cauciucul suspectat a fi cauza dermatitei respective, avînd în vedere că orice tip de cauciuc conţine 5% aditive variate care sînt alergenice. Uneori este necesar să se facă o extracţie prealabilă cu solvenţi organici; se mai poate folosi amestecul de substanţe chimice aditive ce intră în compoziţia majorităţii cauciucurilor.

Compuşii epoxi dau, de obicei, dermatite ale mîinilor şi antebraţelor. Sensibilizantul major este răşina epoxi, monomer la care se adaugă întăritoarele şi solvenţii folosiţi în obţinerea polimerilor. Pentru testarea cutanată se folosesc răşini care mai conţin 1% monomeri.

În dermatitele produse de îmbrăcăminte, cu localizări şi forme foarte sugestive, în care sudoarea şi sebumul au rolul de a solva şi a facilita absorbţia alergenelor, condiţii ce nu pot fi reproduse de testele cutanate, acestea rămîn neconcludente. Se pot încerca testări cu ţesături de nylon (ciorapi, lenjerie, mănuşi), cu piele şi coloranţi, cu bicromaţi, formaldehidă, substanţe folosite în prepararea pielii.

În ceea ce priveşte medicamentele, sînt mai frecvent implicate în apariţia sensibilizărilor de contact:

— agenţii antibacterieni: hidroxichinoleinele, cum este vioformul, esterii acizilor hidroxibenzoici (parabenii), mai slab sensibilizante sărurile cuaternare de amoniu, nitrofurazonele ş.a.;

— antibioticele din care cele mai obişnuite sensibilizante de contact sînt neomicina, cloramfenicolul, streptomicina, mai rar intervenind penicilina, tetraciclinele, bacitracina;

— agenți antimicotici: majoritatea compușilor organici utilizați în tratamentul micozelor au proprietăți sensibilizante: Jaditul (fotosensibilizant), tolnaftatul, nistatina; compușii fenolici halogenați etc.;

— antihistaminicele utilizate topic, îndeosebi fenotiazinele;

— anestezicele locale: derivații acidului paraminobenzoic, cum este procaina, aplicate în unguente la nivelul arsurilor și plăgilor sînt puternic sensibilizante;

— bazele din diferitele preparate topice (lanolină, propilenglicol, parafină moale, vaselină, prezervative etc.);

— hormonii: glucocorticoizii determină uneori sensibilizări de contact.

Orice alt medicament aplicat topic poate provoca sensibilizări, îndeosebi tranchilizantele, benzoil-peroxidul etc.

Este recomandabil ca în testarea cutanată să se aplice toate medicamentele care au fost folosite în tratamentul local al pacientului respectiv, fără să se neglijeze potențialul sensibilizant al vehiculelor: lanolină, emulgatori, acizi grași, alcooli, prezervative etc. Antibioticele și alte substanțe active se aplică în concentrație mai mare decît cele utilizate în creme.

Deși dermatitele de contact la cosmetice sînt relativ rare față de numărul mare al celor care le utilizează, unele preparate sînt mai frecvent incriminate: deodorantele (iritanți și alergizanți), parfumurile, cremele de față prin antisepticele, coloranții și lanolina pe care le conțin. Testele epicutane cu cosmetice dau deseori false reacții negative, astfel că trebuie să se recurgă la probe de excludere și de provocare pentru a confirma suspiciunea clinică.

Sensibilizările la plante sînt destul de frecvente la grădinari și florărese, cele mai dese cazuri fiind provocate de crizanteme, narcise și lalele.

Alergenele sînt conținute în orice parte a plantei, dar mai adesea în frunze și petale care pot fi folosite în testele epicutane, fără să se poată obține rezultate concludente. Extractele purificate sînt de preferat.

Se recurge la I.D.R. în cazul unor substanțe chimice care penetrează foarte lent la nivelul tegumentului. Se folosesc concentrații de 10 pînă la 100 ori mai slabe decît în testele epicutane.

Pentru investigarea fotosensibilizărilor, după aplicarea substanței incriminate, zona respectivă de tegument este expusă la radiații U.V.

Diagnosticul diferențial al dermatitei alergice de contact se face cu' dermatitele ortoergice și cu alte dermatoze, care intră în discuție, prin aspectul clinic și prin localizarea lor.

Diferiții agenți chimici agresori (compuși organici și anorganici, substanțe polare sau nepolare) după modul lor de acțiune pot fi substanțe ubicuitare, slab iritante sau iritanți puternici, corosivi. Aplicați pe tegument în concentrație suficient de mare un timp destul de lung, iritanții primari determină la orice persoană dermită ortoergică cu lezări celulare, modificări ale cheratinei și ale capacității de reținere a apei, ducînd la epuizarea treptată a barierei epidermice.

Spre deosebire de substanțele alergizante, care au nevoie de contacte repetate pentru a determina o reacție de hipersensibilizare, efectul iritant se poate manifesta imediat în cazul iritanților puternici sau cumulativi, după mai multe aplicații ale agenților slabi. Agenții agresori majori au efecte caustice, necrozante, destructive asupra tegumentului. Astfel, acizii organici și anorganici concentrați sînt puternic corozivi la orice persoană, producînd distrugeri profunde în zona de contact asemănătoare cu o arsură, cu deshi-

Scanned with OKEN Scanner

dratare tisulară şi coagularea proteinelor, însoţite de dureri puternice. Alcalii concentraţi (în principal hidroxizi şi carbonaţi), dizolvă proteinele, produc modificări ale cheratinogenezei şi se combină cu grăsimile cutanate. În unele cazuri, interesarea cutanată mai intensă poate să se însoţească de manifestări generale grave.

Clinic, dermatita ortoergică, localizată strict pe zona de contact cu iritantul primar, îmbracă aspecte variate după natura agentului şi modul său de acţiune, caracterizîndu-se prin eritem, edem veziculaţie şi zemuire, uneori necroză şi regresează după îndepărtarea injuriei.

Reacţiile fototoxice sînt procese biologice complexe care pot surveni la orice individ prin expunerea simultană la o substanţă chimică şi la radiaţii cu lungime de undă corespunzătoare acesteia. Mecanismul intim prin care se produc nu este încă înţeles. Celulele sînt alterate prin localizarea substanţelor fototoxice la nivelul membranei, a nucleului sau în organite cum sînt lizozomii, care vor fi lezaţi prin absorbţia unor radiaţii de către molecula chimică, cu transferul de electroni sau energie la substrat, sau prin interacţiunea substanţei fototoxice cu structura celulară în care a pătruns.

Substanţele în cauză, în general cu greutate moleculară redusă, unele cu structuri ciclice şi duble legături, absorb radiaţiile ultraviolete, unele din ele şi lumina vizibilă sau fluorescentă.

În afară de mediul obişnuit de viaţă, reacţii fotochimice pot surveni în cursul activităţii profesionale, în agricultură sau industrie.

Clinic pot apare brusc reacţii inflamatorii eritemato-edematoase sau o reacţie întîrziată, după cîteva ore sau zile, asemănătoare cu o arsură solară.

Histopatologic, dermatita ortoergică prezintă alterări ale cheratinocitelor superficiale, cu picnoză şi vacuolizări, la care se adaugă vasodilataţie şi infiltrat dermic cu polinucleare ce migrează în epiderm.

Primele modificări apar în structurile superficiale ale epidermului, prin eliberarea de către cheratinocitele lezate a enzimelor proteolitice lizozomale. Acestea activează sinteza prostanglandinelor PGE şi PGI cu rol în dezvoltarea inflamaţiei, kininele şi mediatorii vasoactivi ce determină vasodilataţie, aflux de polinucleare şi reacţie edematoasă. Proteinele plasmatice trecute în ţesut, modificîndu-şi structura în mediul extravascular, fixează şi activează complementul, ce va contribui la perpetuarea procesului inflamator.

Probleme de diagnostic diferenţial după localizarea dermatitei. Dermatitele de contact alergice şi fotoalergice ale feţei trebuie diferenţiate de dermatita seboreică care apare la persoane cu tegument mai gras, la nivelul aripilor nasului şi a şanţurilor nazogeniene, extinzîndu-se apoi în alte teritorii, asociindu-se cu seboreea pielii capului, uneori cu blefarită.

Reacţiile de fotosensibilizare determinate de medicamente administrate pe cale generală pot simula de asemenea, o dermatită de contact. Alte afecţiuni cu localizare la faţă, cum sînt dermitele microbiene, erupţia din dermatomiozită, leziunile de psoriazis, pot pune probleme de diagnsotic diferenţial.

Dermatitele de contact incipiente, cu eritem circumscris şi veziculaţie pot fi confundate cu un erizipel sau o zona zoster.

La nivelul mîinilor şi antebraţelor, dermatitele de contact ortoergice sau alergice, dermatita atopică, erupţiile la lumină, pot îmbrăca aspecte asemănătoare şi uneori se pot asocia. La adultul tînăr dermatita mîinilor poate constitui o manifestare obişnuită a atopiei, antecedentele personale şi familiale orientînd diagnosticul.

Scanned with OKEN Scanner

Diagnosticul diferențial al dermatitei mîinilor rămîne însă dificil, datorită faptului că manifestările nu sînt specifice, aceleași leziuni putînd fi produse de variați factori. Astfel, eczema numulară, localizată pe dosul mîinilor și a degetelor, care poate fi manifestarea unei dermatite iritative sau a unei hipersensibilizări la ciment, este greu de deosebit din punct de vedere clinic de eczema constituțională. Eczema cronică a mîinilor este, de cele mai multe ori, o reacție la contacte repetate cu iritanți primari minori, cum sînt săpunul și apa, detergenții și solvenții, observată mai frecvent la gospodine, îngrijitoare, barmani, stomatologi, chirurgi, personal sanitar mediu.

Erupțiile polimorfe la lumină ale mîinilor și degetelor pot fi foarte asemănătoare cu dermatita de contact.

Dishidroza, localizată preferențial pe laturile degetelor și pe palme, coexistă de obicei cu leziuni de același tip la nivelul plantelor, pe un fond de hiperhidroză. Nu trebuie însă pierdut din vedere că dishidroza poate reprezenta uneori manifestarea unei sensibilizări de contact ce survine după ingestia alergenului respectiv.

Micozele mîinii pot lua un aspect asemănător cu dermatita alergică de contact, avînd însă un debut diferit. Ca atare, în eczema hipercheratozică a palmelor este indicat întotdeauna un examen micologic. Trebuie subliniat că o eczemă micotică a mîinilor sau picioarelor poate fi agravată de intervenția unei sensibilizări la topicele medicamentoase aplicate.

Psoriazisul palmelor trebuie, de asemenea, diferențiat de o eczemă cronică hiperkeratozică.

Eczemele de contact localizate la nivelul plicilor pun probleme de diagnostic diferențial cu dermatita atopică sau cu dermatita seboreică, care se poate complica cu o sensibilizare locală la medicamente.

Dermatita de gambă poate fi determinată sau complicată de o sensibilizare de contact.

În ceea ce privește leziunile de pe trunchi sau cele generalizate; care pot fi rezultatul unei sensibilizări la nichel, la textile, topice medicamentoase etc., trebuie deosebite de erupțiile eczematoase din bolile de sistem (de ex. micozisul fungoid) sau cele din scabie.

Tratament. În majoritatea cazurilor îndepărtarea alergenului de contact este măsura terapeutică și preventivă cea mai eficace. Uneori însă, chiar dacă alergenul este cunoscut, completa lui îndepărtare este greu de realizat, din cauza ubicuității unora din aceste substanțe și a necunoașterii tuturor surselor care le conțin. Se pune, de asemenea, problema grupului chimic din care face parte agentul determinant și a posibilității intervenției unor sensibilizări încrucișate la diferite substanțe înrudite cum este, de exemplu, grupul para; apariția unei hipersensibilizări la coloranții cu această structură chimică impune și eliminarea sulfamidelor și a anestezicelor locale din acest grup. Schimbarea temporară a mediului de viață și a celui profesional duce adesea la ameliorări. Uneori pacientul cu sensibilizare de contact face reacții după ingerarea substanței respective sau după contactul cu un pneumalergen care o conține.

Cînd alergenul nu poate fi îndepărtat, problemă care se pune îndeosebi în mediul profesional, se recurge la măsuri de protecție individuală și colectivă. Mănușile de cauciuc sau plastic purtate peste mănuși de bumbac constituie o protecție față de unele alergene de contact, în timp ce altele, precum

Scanned with OKEN Scanner

nichelul, pot trece de această barieră. Există, de asemenea, pericolul apariţiei de sensibilizări la materialele din mănuşi.

Se mai recomandă, aplicarea de creme barieră cu siliconi şi lubrefierea tegumentului (cold-cream sau liniment oleocalcar).

Tratamentul eczemei de contact urmăreşte de asemenea: reducerea fenomenelor inflamatorii prin aplicarea de topice cu corticoizi, mai rar corticoterapie generală; refacerea barierei epidermice; prevenirea şi, la nevoie, tratamentul complicaţiilor infecţioase.

Eczemele recente cu veziculaţie şi zemuire beneficiază de tratament local cu soluţii slab antiseptice (sol. Burow 1/20, de exemplu), în comprese sau băi, iar după reducerea zemuirii se recomandă loţiuni sau creme cu corticoizi. În eczemele acute, severe, este indicată o corticoterapie sistemică energică, timp de două-trei săptămîni, care va fi redusă treptat pentru a evita exacerbările ce pot surveni la întreruperea tratamentului. Se administrează antihistaminice pentru calmarea pruritului.

În eczemele cronice se recomandă aplicarea de creme emoliente sau unguente cu corticoizi fluorinaţi (fluocinolon, triamcinolon etc.) după înmuierea prealabilă a tegumentului prin băi prelungite; în eczemele hiperkeratozice se aplică unguente cu acid salicilic şi reductoare. Trebuie remarcat că unii bolnavi nu tolerează nici un topic gras. Agravarea eczemei sub tratament ridică suspiciunea unei sensibilizări medicamentoase supraadăugate.

Ceea ce trebuie evitat într-o dermatită de contact este aplicarea topică de sulfamide, anestezice, penicilină, săpunuri lichide antiseptice, ca şi radioterapia superficială.

În ceea ce priveşte tratamentul desensibilizant, deşi s-au obţinut experimental unele rezultate şi s-au observat cazuri de desensibilizare spontană la bolnavi care nu întrerupeau contactul cu alergenul determinant, încercările de desensibilizare la om nu au dat rezultate satisfăcătoare.

În ceea ce priveşte măsurile preventive se recomandă: înlocuirea alergenelor puternice cu substanţe mai puţin sensibilizante, testarea puterii sensibilizante a produselor chimice nou introduse, reducerea contactului alergenelor cu tegumentul, materiale de protecţie, sisteme eficace de ventilaţie, automatizarea proceselor de producţie în industrie şi în munca casnică; asigurarea unor condiţii corespunzătoare de igienă, evitîndu-se săpunurile abrazive şi solvenţii.

Avînd în vedere rolul terenului, se indică ca indivizii alergici cu tegument uscat, ihtiozic, cei care prezintă eczemă a mîinilor să evite mediile profesionale în care intervin numeroşi sensibilizanţi. Se recomandă, de asemenea, la angajare testarea eficienţei barierei cutanate (teste de neutralizare a alcalilor şi acizilor).

Eczema fisurată

Dermatitele eczematoase care apar la nivelul extremităţilor, pe un tegument mai uscat, cum se observă de obicei la bătrîni, se caracterizează printr-o erupţie puţin exsudativă, cu fisurare.

Modificările stratului cornos, care în mod normal, constituie o barieră în calea pierderii transepidermice de apă, permit trecerea lichidelor în condiţiile scăderii umidităţii mediului extern (de exemplu în locuinţele cu încălzire centrală) şi uscarea epidermului. După cum s-a putut demonstra experi-

mental, o secreție sebacee redusă și scăderea lipidelor cutanate accentuează pierderile de lichide. Starea de „tegument uscat", cu tendință la descuamare, se accentuează cu vîrsta, în condiții de malnutriție, tulburări hormonale în diferite afecțiuni cît și prin utilizarea excesivă de degresanți sau solvenți. Manifestările sînt agravate de climatul uscat și rece, de vînt. Traumele minore, repetate, pe acest teren, produc inflamație și tulburări ale echilibrului filmului hidrolipidic de suprafață. În aceste condiții absorbția percutană este crescută, permițînd pătrunderea unor factori iritanți sau sensibilizanți și apariția unei eczeme cu aspect particular.

Aspect clinic. Tegumentul bolnavilor este uscat, scuamos și aspru cu fisuri superficiale sau profunde, sîngerînde. Pe acest teren se adaugă leziuni eczematoase, pruriginoase. Manifestările evoluează cronic, cu recăderi în cursul iernii și ameliorări vara. Scărpinatul și contactul cu substanțe iritante sau sensibilizante determină extinderea leziunilor eczematoase. Acestea pot îmbrăca uneori aspect de eczemă numulară.

Variațiile de temperatură pot agrava manifestările.

Tratamentul trebuie să prevadă modificarea condițiilor de mediu extern, umidifierea atmosferei, evitarea variațiilor bruște de temperatură, a băilor calde și frecvente, a îmbrăcămintei iritante. Se vor aplica creme emoliente după baie, topice cu corticoizi blînzi cu adaos de uree sau ihtiol.

Dermoepidermita microbiană eczematoasă (eczema infecțioasă)

Este o varietate etiologică a eczemei, în apariția căreia infecția microbiană are rolul preponderent, care nu poate fi însă atribuit activității patogenice directe a germenului. Flora microbiană evidențiată în leziunile eczematoase nu se deosebește de flora rezidentă a tegumentului decît cantitativ. Mecanismul patogenic constă în sensibilizarea bolnavului la microorganismele dintr-un focar cutanat sau localizat la distanță.

Testele epicutanate cu suspensii microbiene și filtrate ale acestora induc reacții eczematoase la bolnavi mult mai frecvent decît la martorii sănătoși.

Leziuni de eczemă infecțioasă au putut fi reproduse la om și animale de experiență prin inoculări repetate de germeni și filtrate din culturi microbiene. Antibioterapia corespunzătoare determină vindecarea erupției.

Ca factori favorizanți pot interveni traumele locale (scărpinatul), umiditatea și macerația, terenul seboreic, lipsa de igienă, tulburările circulatorii periferice etc. Unele persoane prezintă o susceptibilitate deosebită pentru acest tip de erupție.

Clinic, dermoepidermita microbiană se manifestă prin eritem, exsudație profuză și crustificare abundentă, la îndepărtarea căreia se evidențiază suprafețe roșii neregulate. Placardele eruptive, bine delimitate, prezintă vezicule sau pustule la periferie. Zonele de tegument mai frecvent afectate sînt plicile, tegumentul din jurul plăgilor, a ulcerelor, zonele periorificiale. Dermatita infecțioasă poate apărea ca o complicație a scabiei sau pediculozei.

Intertrigo microbian este tipul cel mai frecvent întîlnit, cu aspect polimorf, prezentînd zemuire, crustificare, eroziuni și fisuri persistente.

Dermatita retroauriculară întîlnită îndeosebi la fete între 5—12 ani, apare ocazional și la băieți de aceeași vîrstă. Destul de frecventă și persistentă la femeile în vîrstă, nu afectează decît cu totul excepțional bărbații. Leziunile

sînt de obicei unilaterale și au tendința să se extindă la tegumentul din jur. Localizările axilare sînt întîlnite mai des la obezi, în anotimpul cald.

La copii mici cu intertrigo interfesier candidozic sau infestări helmintice, însoțite de prurit, eczema infecțioasă se poate localiza perianal.

Dermoepidermita microbiană mai poate afecta plicile inghinale, axilare sau submamare. Se localizează de asemenea în jurul unor focare de supurație (plăgi infectate, fistule etc.).

Dermatita infecțioasă a membrelor inferioare este o manifestare obișnuită în cadrul complexului varicos de gambă. Dermatita infecțioasă a piciorului poate apare la adolescenți cu o igienă insuficientă, fiind favorizată de încălțămintea strînsă și de sudorația excesivă. Erupția se ameliorează în anotimpul rece.

Diagnosticul diferențial se face cu dermatitele de contact determinate de topice medicamentoase, de îmbrăcăminte sau încălțăminte, cu micozele localizate în aceleași teritorii. Nu trebuie pierdut din vedere faptul că dermatita infecțioasă poate complica o altă erupție preexistentă.

Tratament. La tratamentul antialergic local și general al eczemei se asociază antibioterapie corespunzătoare, desensibilizări microbiene, îndepărtarea factorilor favorizanți.

Eczemele micotice au la bază același mecanism ca și cele microbiene, fiind deseori asociate.

Clinic se caracterizează prin placarde bine delimitate cu progresiune excentrică, cum sînt de exemplu: eczema marginată (Hebra) localizată la rădăcina coapselor cu posibilitatea extinderii la pliul interfesier, scrot și în zona altor plici; epidermofiția inghinală; herpesul circinat cu placarde multiple care se extind repede prin periferie în timp ce se vindecă la centru; eczemele candidozice. Trebuie menționat că deseori eczemele alergice de origine micotică, cu focar la distanță, de obicei necunoscut, iau aspectul unei eczeme vulgare fără caractere tipice, natura lor fiind evidențiată cu ajutorul intradermoreacțiilor cu antigene specifice.

Tratamentul asociază antimicotice și antialergice.

Dermatita seboreică a adultului

Sub denumirea de dermatită seboreică sînt cuprinse erupțiile care apar la persoane cu teren predispozant (diateză seboreică) în zonele de tegument cu numeroase glande sebacee (Una, 1887).

Etiologia dermatitei seboreice rămîne necunoscută. Factorul predispozant principal ar consta în complexul de anomalii structurale și funcționale care caracterizează starea seboreică. Aceasta este probabil determinată genetic dar modul de transmitere nu a fost încă stabilit. S-au mai evidențiat modificări ale compoziției sebum-ului; creșterea acizilor grași nesaturați, a colesterolului și esterilor săi, substrat al levurilor lipofilice.

Starea seboreică se asociază adesea cu o susceptibilitate crescută față de infecțiile piogenice ce au probabil un rol în apariția dermatitei seboreice prin hipersensibilizările pe care le produc. Dermatita seboreică este rară înainte de pubertate, frecvența ei fiind maximă între 18 și 40 de ani, îndeosebi la bărbați.

Deși există o corelație între incidența dermatitei seboreice și perioadele vieții în care activitatea glandelor sebacee este maximă, aceasta nu constituie

Scanned with OKEN Scanner

decît unul dintre factorii implicați. Astfel, anomaliile lipidelor de suprafață pot să se datorească și unor defecte ale keratinizării. La indivizi predispuși, puseele de dermatită seboreică, care survin mai frecvent în anotimpul rece, sînt favorizate de oboseală, infecție, de factori emoționali, alimentari (aport insuficient de zinc), de alcoolism. Rolul factorilor externi este greu de stabilit; există, fără îndoială o susceptibilitate crescută a tegumentului seboreic față de infecții microbiene, levurice (frecvența crescută a pityrosporum-ului și efectele favorabile ale ketokonazolului) și față de agresiuni chimice și fizice. S-a constatat, de asemenea, frecvența crescută a dermatitei seboreice în condițiile unei igiene deficitare, în mediu cu praf, la mineri etc.

Aspecte clinice. Dermatita seboreică debutează de obicei la nivelul scalpului, extizîndu-se pe frunte (coroana seboreică), între sprîncene, pe față, în spațiile retroauriculare, și conductul auricular, pe laturile gîtului presternal și în zona interscapulară, la nivelul plicilor. Erupția se prezintă sub forma unor placarde eritematoase gălbui cu extensie centrifugă, bine delimitate și acoperite de scuame grăsoase. La față dermatita seboreică se asociază cu otită externă rezistentă la tratament și blefarită. La nivelul bărbiei erupția poate lua aspectul unei foliculite superficiale persistente sau a unui eritem difuz, cu scuame grăsoase, la care se adaugă uneori abcese foliculare ce duc la distrugerea foliculilor piloși și cicatrizări.

La nivelul trunchiului, presternal și în regiunea interscapulară, erupția constă în mici papule roșietice foliculare acoperite de scuame grase; leziunile se extind și confluează dînd naștere la placarde circinate „petaloide" cu centrul scuamos și margini active, extensive. Mai rar, dermatita seboreică ia un aspect pitiriaziform, asemănător cu leziunile de pitiriazis rozat, rotunde sau ovalare, roz-gălbui, acoperite de scuame fine.

La nivelul plicilor și al ombilicului, dermatita seboreică ia forma unui intertrigo cu eritem difuz, fisuri zemuinde, cruste și scuame grase. Erupția poate interesa și zona genitală cu leziuni de intensitate variabilă.

Diferitele varietăți topografice și morfologice pot să survină izolat sau în asociație, complicate adesea prin eczematizare sau infecții secundare.

Evoluția dermatitei seboreice este variabilă; în general, prezintă tendința la cronicizare și recidivă. Formele severe, extensive, se asociază cu erupții eczematoase secundare la distanță. Aspectul clinic poate fi modificat de infecții și sensibilizări de contact. S-au observat asocieri cu dermatita atopică și psoriazisul (sebopsoriazis).

Modificările histologice constau în hiper- și parakeratoză cu subțierea stratului granulos, acantoză, spongioză, microabcese cu polinucleare, infiltrat dermic inflamator moderat.

Diagnosticul diferențial se face cu dermatitele infecțioase, pitiriazisul rozat, psoriazisul, dermatitele de contact și micozele plicilor, cu semne clinice și paraclinice caracteristice și semnificative. Astfel, de exemplu, pitiriazisul rozat se localizează la nivelul trunchiului și rădăcina membrelor și debutează printr-o leziune de dimensiuni mai mari, rotundă, ca o pecete.

Psoriazisul pielii păroase a capului se caracterizează prin leziuni intens eritematoase, bine delimitate, reliefate, cu scuame sidefii, care se extind pe frunte. Diagnosticul intertrigo-urilor micotice se precizează prin examen micologic. Leziunile de pemfigus seboreic pot fi diferențiate prin biopsie etc.

Tratament. Pacienții cu sindrom seboreic trebuie să respecte un ritm regulat de viață, cu ore suficiente de odihnă, somn, și dietă echilibrată. În for-

Scanned with OKEN Scanner

mele acute sau subacute, depistarea și tratamentul infecțiilor supraadăugate pot determina ameliorări. Se recomandă topice cu antibiotice și corticoizi. În formele cronice, dau rezultate topicele cu sulf și ihtiol, tar, ac. solicilic. În condițiile unei etiopatogenii neprecizate, efectele favorabile ale Ketoconazolului și ale altor antifungice sugerează rolul pityrosporum-ului.

Dermatita seboreică a copilului

Se manifestă la nou-născuți și sugari, sub forma unei erupții întinse, eritemato-scuamoase, localizată la nivelul scalpului și al plicilor de unde se poate extinde la zonele învecinate de tegument, pînă la generalizare.

Fig. 7.20. — Eczemă seboreică la copil, cu tendință la eritrodermizare

Afecțiunea debutează în perioada postnatală cînd glandele sebacee intră în activitate sub influența androgenilor materni, și are o durată de două pînă la 8 luni.

Etiopatogenia sa nu a fost elucidată; s-au incriminat cauze genetice, endocrine, carențe vitaminice (biotină, acid pantotenic) pe fondul unor tulburări dispeptice cu malabsorbție, infecții microbiene (stafilococ, streptococ, enterococ) și candidozice. Agenții biotici evidențiați la nivelul leziunilor sînt considerați în prezent ca oportuniști patogeni care au colonizat pielea după naștere.

Clinic, dermatita seboreică a copilului se caracterizează prin placarde eritemato-scuamoase gălbui simetrice, localizate în mod preferențial la nivelul scalpului și al plicilor mari, bogate în glande sudoripare și sebacee. Leziunile se extind sub formă de plăci ovalare, petaloide, uneori perifoliculare, bine delimitate cu discretă exsudație periferică și apariția de scuame lamelare ce se refac continuu. Prin extensie leziunile pot conflua dînd naștere la placarde mai mari cu contur policiclic. Dermatita pliului interfesier debutează în jurul anusului extinzîndu-se la întreaga regiune perianogenitală, apoi spre coapse și regiunea ombilicală.

Scanned with OKEN Scanner

Dermatita cefalică, mai rară, începe printr-o erupție eritematoasă la nivelul pielii păroase a capului, acoperită de scuame grase, onctuoase, ce cuprinde în continuare fruntea, obrajii, urechile, gîtul.

Evoluția este lentă, dar favorabilă, fără manifestări generale. Leziunile se resorb spontan în 1—2 luni, rareori prelungindu-se peste aceste limite.

Complicațiile constau în piodermizări secundare sau generalizarea erupției, ducînd la eritrodermia Leiner-Moussous, cu alterarea stării generale, febră, diaree, agitație.

Diagnosticul diferențial se face cu intertrigo, cu dermatoza de scutece și cu dermatita atopică, care apare după 2 luni cu alte localizări, cu leziuni zemuinde și pruriginoase.

Se mai pune problema diferențierii dermatitei seboreice de erupțiile din cadrul reticulozei Letterer-Siwe, cu stare generală alterată și modificări sistemice.

Tratamentul. În formele ușoare acesta constă în aplicarea de comprese cu soluții slab antiseptice și de creme cu corticoizi, la care se asociază antibiotice și stamicină. În formele întinse se recurge la tratament general cu corticosteroizi și antibiotice. Este, de asemeni, indicată corectarea tulburărilor dispeptice.

Pitiriazizul alb

Pitiriazisul alb este o eczemă cronică de cauză necunoscută, care apare mai frecvent la copii între 3 și 16 ani. Ambele sexe sînt afectate în mod egal. S-a observat o incidență sezonieră, numărul cel mai mare de cazuri fiind înregistrate primăvara și la începutul verii.

Clinic erupția este constituită din plăci neregulate, ovalare, roșietice, acoperite cu scuame fine, lamelare, zemuinde pe alocuri și prezentînd crustificare. În cursul evoluției erupția ia un aspect uscat, prezentîndu-se sub forma unei depigmentări, și cu descuamare discretă. Se localizează cel mai adesea la față, în jurul gurii, la nivelul bărbiei și al obrajilor. Mai rar erupția este observată în regiunea cervicală, pe umeri și pe brațe. Variantele clinice neobișnuite se caracterizează prin leziuni distribuite și în alte teritorii ale tegumentului. Erupția este asimptomatică și are o evoluție variabilă. În majoritatea cazurilor persistă luni și chiar ani de zile, intricîndu-se cu noi pusee eruptive. Forma generalizată este cea mai persistentă.

În etiologia bolii s-au incriminat hipersensibilizările microbiene, în special la streptococ, și rolul predispozant al deficitelor de nutriție. Copiii atopici par să prezinte o susceptibilitate deosebită. În prezent pitiriazisul alb este considerat o dermatită nespecifică de cauză necunoscută. Expunerea la soare și vînt are un rol favorizant.

Tratament. Descuamarea poate fi redusă prin aplicații de creme emoliente. În formele cronice se obțin rezultate bune cu preparate topice ce conțin gudron.

Dishidroza

Dishidroza este o erupție veziculoasă acută, recurentă sau cronică, localizată la nivelul palmelor și plantelor, uneori simultan. Este o formă de eczemă — eczema dishidrozică, — al cărui aspect clinic este modificat de

Scanned with OKEN Scanner

caracterele structurale ale zonei de tegument unde își are sediul (grosimea stratului cornos, glandele sudoripare).

Denumirea de pompholyx care s-a dat acestei manifestări se referă la caracterul veziculos sau bulos al erupției.

Rară în copilărie, frecvența bolii crește pentru a atinge maximum între 20 și 40 de ani, la ambele sexe, cu predilecție la bărbați.

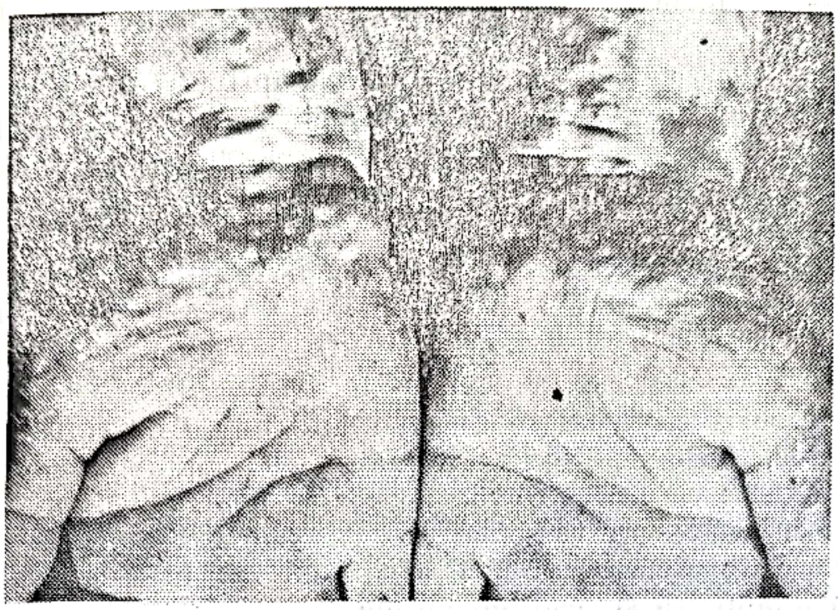


Fig. 7.21. — Dishidroză

Clinic, puseele acute de dishidroză se caracterizează prin apariția subită de vezicule cu conținut limpede, reliefate, situate mai profund în epiderm, precedate de vasodilatație și senzație de căldură și însoțite de prurit intens. Mai rezistente, aceste vezicule nu prezintă tendința la rupere și pot retroceda spontan, lăsînd o descuamare ce poate persista timp de 2—3 săptămîni.

Erupția prezintă intensități variabile. În formele discrete poate să se reducă la cîteva vezicule pe laturile degetelor, puțin pruriginoase. Aceste pusee discrete pot fi însă urmate de altele mai intense ce acoperă simetric mîinile și picioarele de numeroase vezicule și bule. Dishidroza nu depășește aceste limite; erupțiile la distanță, rareori observate, prezintă caracterele unei eczeme banale.

Dishidroza poate să îmbrace uneori aspectul unui impetigo crustos, dar localizarea sa sugerează diagnosticul. O altă formă clinică, „uscată", fără veziculație aparentă, se manifestă, printr-o descuamare cu contur geografic a degetelor și palmelor.

Histologic, dishidroza este asemănătoare cu eczema, prezentînd spongioză și veziculație la nivelul corpului mucos.

Afecțiunea îmbracă trei tipuri evolutive: acut, fugace, inflamator, provocat de obicei de agenți externi chimici sau vegetali; subacut sau cronic, cu episoade recidivante determinate de cele mai multe ori de factori infecțioși (streptococ cel mai adesea). Evoluția se poate prelungi luni sau ani de zile cu recurențe la intervale variabile, îndeosebi în anotimpul cald.

Leziunile se pot extinde și uneori se suprainfectează. După pusee repetate, pot să apară modificări distrofice ale unghiilor, îngroșarea și decolarea lor.

Scanned with OKEN Scanner

Adesea survin infecții secundare, cînd conținutul veziculelor se tulbură, apare eritem, pustulizare, limfangită și adenopatie dureroasă.

Etiopatogenie. Trebuie remarcat că dishidroza nu poate fi considerată numai o varietate topografică a eczemei, avînd în vedere că în același teritoriu pot să survină și eczeme tipice. Boala se dezvoltă pe o predispoziție congenitală și poate fi declanșată, ca și eczema vulgară, de factori variați. Distribuția erupției a sugerat o corelație cu sudorația emoțională; s-a evidențiat în unele cazuri ocluzia primitivă a glandelor sudoripare cu retenție consecutivă, observații care nu au fost unanim confirmate. Stressul emoțional este incriminat adesea în apariția puseelor eruptive și a recurențelor.

Dishidroza apare uneori ca o reacție la o micoză locală, la o dermatită de contact, iar alteori se poate dezvolta în corelație cu un focar de infecție îndeosebi streptococică. Boala poate fi agravată de alergenul de contact, administrat pe cale generală.

Diagnosticul dishidrozei se pune pe criterii clinice: profunzimea veziculelor încastrate în epiderm; soliditatea și persistența lor; mărimea veziculelor care pot lua aspect de bule; absența frecventă a eritemului; evoluția ciclică particulară, cu pusee recidivante în anotimpul cald.

Diagnosticul diferențial se face cu alte forme de eczemă cu vezicule mai superficiale, fragile, pe fond eritematos, cu zemuire intensă, cu evoluție fără ritm sezonier; cu micozele picioarelor ce apar sub formă de placarde asimetrice circumscrise cu veziculație și descuamare, diagnosticul fiind confirmat de examenul de laborator; o eventuală dermită de contact poate fi exclusă prin anamneză și teste epicutane.

Tratamentul dishidrozei, deși poate face să dispară puseele acute, împiedică rareori apariția recidivelor. În faza acută a erupției, se indică repaus, evitarea expunerii la soare și lumină. Se aplică comprese umede sau băi repetate cu soluții antiseptice slabe (hipermanganat 1/10.000). Bulele mari pot fi deschise. Pentru a evita piodermizările, este indicat tratamentul topic cu antibiotice, la nevoie administrarea sistemică; atingeri cu iod sau soluții de coloranți. Se mai pot aplica topice cu corticoizi cu rezultate inconstante.

7.3.2.4. PRINCIPII GENERALE DE TRATAMENT AL ECZEMEI

Tratamentul eczemei trebuie să se bazeze pe un diagnostic corect și o evaluare judicioasă a factorilor etiologici. Trebuie, de asemenea să se ia în considerație condițiile sociale, familiale și personalitatea bolnavilor, îndeosebi în formele cronice de boală.

Alegerea măsurilor terapeutice depinde de faza evolutivă și aspectul erupției.

În eczema acută trebuie să se urmărească, ori de cîte ori este posibil, îndepărtarea cauzei: eliminarea alergenelor de contact, asanarea focareolr de infecție cutanate sau profunde etc. Cînd agentul determinant nu poate fi identificat, tratamentul eczemei rămîne , în principal simptomatic. Se recomandă odihnă, sedare, măsuri igeno-dietetice și tratament local blînd. Este necesar repaus complet sau local, după gravitatea și întinderea eczemei. Un regim lactovegetarian declorurat, lipsit de alimente iritante, greu digerabile, poate avea o influență favorabilă.

Scanned with OKEN Scanner

Corticoterapia sistemică este indicată în dermatitele eczematoase acute severe, cu tendinţă la extindere, medicamentul de elecţie fiind prednisonul, care se administrează în cure scurte, cu doze ce se scad progresiv. Medicaţia antihistaminică are un rol important în calmarea pruritului.

Tratamentul local. Tegumentul trebuie curăţat, serozitatea şi crustele îndepărtate. Se aplică de mai multe ori pe zi, comprese umede, băi sau pulverizaţii cu soluţii slab antiseptice (permanganat de potasiu 1/10.000, soluţie Burow, ceai de muşeţel), cu efect antiinflamator, dezinfectant şi de calmare a pruritului.

Trebuie să se explice bolnavilor că scărpinatul prelungeşte evoluţia manifestărilor. Pruritul poate fi redus prin aplicaţii reci, loţiuni cu mentol sau fenol în concentraţie redusă, evitîndu-se anestezicele locale. Eroziunile se vor atinge cu nitrat de argint 3%.

Pe măsură ce erupţia regresează şi exsudaţia diminuă, se introduce pasta moale, apoi creme cu corticoizi. În caz de suprainfecţie se va administra antibioterapie locală şi generală, iar în eczemele micotice — micostatice, care nu pot fi administrate în faza de debut, fiind prost tolerate de tegumentul eczematos.

Tratamentul eczemei subacute şi cronice. Dacă o eczemă acută nu s-a vindecat în 3—4 săptămîni trebuie căutaţi cu atenţie factorii de întreţinere: eventuale alergene de contact din topicele aplicate, factorii emoţionali etc. În această fază nu se recurge la corticoterapie sistemică. Aceasta ameliorează în scurt timp orice eczemă, dar acţiunea sa este trecătoare, oprindu-se odată cu întreruperea tratamentului. Riscurile corticoterapiei sistemice prelungite impun prudenţă în administrarea acesteia.

Se indică, de asemenea, tratamentul afecţiunilor interne asociate: suferinţe hepatice, tulburări endocrine (tiroidiene şi ovariene) etc.

Local, în această fază, se recomandă băi cu aditive uleioase, aplicarea de unguente cu corticoizi sub pansament ocluziv (film de celofan). Dacă au survenit piodermizări, se pot adăuga antibiotice. Se recomandă, de asemenea, atingeri cu coloranţi (eozină, violet de genţiană), care sînt în general, bine toleraţi şi cu efecte sicative, antipruriginoase şi de prevenire a infecţiilor secundare.

În eczemele cronice descuamative, în eczemele hiperkeratozice, lichenificate, se aplică unguente cu acid salicilic (locasalen) sau cu reductoare slabe: ihtiol, Tar (Locacorten Tar) sau gudron.

În eczemele de origine microbiană sau micotică hiposensibilizările specifice pot da bune rezultate, în cazurile cu etiologie neprecizată, recurgîndu-se la hiposensibilizări nespecifice (gamaglobuline antialergice).

Fizioterapie. În eczemele rebele, recidivante, radioterapia superficială (200 r. în două-trei aplicaţii la 8 zile) sau buckyterapia determină ameliorări.

BIBLIOGRAFIE

CARR M. M. şi col. — Early cellular reactions induced by DNCB in sensitized human skin, *Brit. J. Derm.*, 1984, 110, 6, 637—641.

CHAMPION R. H. — Infectious eczematoid dermatitis in Clinical Dermatology, Harper Row, Cambridge, 1979.

CHENOWITH B. R. — Nummular eczema, Clinical Dermatology, Harper Row, Cambridge 1979.

Scanned with OKEN Scanner

COENRAADS P. J. — Prevalence of dermatosis of the hands and arms, *Brit. J. Derm.* 1983, 108, 1—5.
CRONIN E. — Contact dermatitis, Churchill & Livingstone, Edinburgh, 1980
EPSTEIN N. W. — Recent advances in contact dermatitis, Proc. XVI-th Internat-Cong. Dermatol., Tokyo, May 1982, 417—433, Tokyo University Press.
ESTERLY M. B. — Diaper dermatitis, Clinical Dermatology, Harper & Row, Cambridge 1979.
ENOCQ E. — Eczema de contact. *Méd. et Hyg.*, 1984, 42, 2622—2624.
McGUIRE J. — Pompholyx dyshidrotic eczema, Clinical Dermatology, Harper & Row Cambridge, 1979.
MONROE E. — Vasculitis in chronic urticaria an immunopathologic study, *J. Invest Dermatol.*, 1981, 76, 2, 103—108.
PARKER CH. — Contact dermatitis, Clinical Dermatology, Harper & Row, Cambridge, 1979.
PODMORE P. și col. — Childhood eczema — seborrheic and atopic patterns compared, *Brit. J. Derm.*, 1984, 111, Suppl. 26, 11—15.
POLAK L., RUFLI T. — Vasoactive mediators in contact sensitivity, New Trends in Allergy & Clinical Allergy, 1982, 187, 200.
PROVOST T. — Hand eczema, Clinical Dermatology, Harper & Row, Cambridge, 1979.
TOMAKI K., POLAK L. — Advances in the Pathogenesis of Contact Dermatitis, Proc. XVI-th Internat. Congr. Dermatol., Tokyo, May 1983, Tokyo University Press.
THOMSEN K. — Seborrheic dermatitis and napkin dermatitis, *Acta Derm-Venerol.* 1981, Suppl. 93, 40—43.

7.3.3. DERMATITA ATOPICĂ

Prof. dr. AL. COLȚOIU

Eczema constituțională sau endogenă sau, cu termenul preferat de literatura anglosaxonă, dermatita atopică, este o afecțiune cutanată recidivantă, ce îmbracă aspecte eruptive multiple, predominant exsudative și de obicei la nivelul feței în prima copilărie și papuloveziculoasă cu lichenificări, preferențial la plicile flexurale ale coatelor și spațiilor poplitee în a doua copilărie și la vîrsta adultă. Este declanșată de factori variați pe fondul unei predispoziții moștenite disreactive și se asociază cu perturbări funcționale vasculoreactive și neurovegetative ca și cu anomalii ale imunoreactivității celulare și umorale. Cercetarea etiologiei și fiziopatologiei acestei dermatoze a atras interesul a numeroși clinicieni, existînd o abundentă literatură de specialitate, consacrată acestor probleme.

Interesul suscitat este datorat, pe de o parte incidenței sale ca afecțiune cutanată comună în serviciile de dermatologie și pediatrie, iar pe de altă parte marilor dificultăți pe care această dermatoză cronică și rebelă le ridică la cele mai variate tratamente.

Frecvența dermatitei atopice în practica dermatologică variază în diversele statistici de la 0,93% la 7,8% (Suedia) din totalul cazurilor de dermatoze ce se prezintă la consultații sau se internează în unitățile sanitare.

În statistica clinicii I Dermatologie, dermatita atopică reprezintă 2,1% din internări. După Moris Leider, diversele manifestări atopice, incluzînd desigur și dermatita atopică, ar fi prezente în 3—10% din populație.

Schwartz arată că frecvența eczemei constituționale este de 1 la 1 000 de locuitori, în timp ce astmul este de 5 ori, iar rinita de 10 ori mai frecventă.

Marele număr de copii suferinzi de această afecțiune, în special de eczemă diatezică a primei copilării (după Rook 3% din copii în primul an de viață), numeroasele cazuri de forme juvenile și ale adultului, gravitatea sindromului atopic dermato respirator, dificil de tratat, ca și interesanta și

Scanned with OKEN Scanner

controversata problemă a etiopatogeniei sale au constituit motive ce au incitat la un mai atent studiu al acestei boli.

În lumina datelor din actuala literatură de specialitate, a progreselor dobîndite în cercetare, ca şi a experienţei noastre personale, vom încerca să facem o punere la punct a concepţiilor etiopatogenice enunţate, şi să punem în evidenţă unele concluzii profilactice şi terapeutice utile.

Pe plan istoric, Helmont, încă din 1607, descrisese o erupţie pruriginoasă asociată cu astmul, manifestări determinate de aceleaşi cauze, după Trousseau.

De atunci, diferite aspecte ale dermatitei atopice au fost semnalate sub variate denumiri.

Besnier este acela care izolează pentru prima dată, în anul 1892, din grupul mare al prurigo-urilor, sub denumirea de „prurigo diatezic" această dermatoză cronică cu leziuni eczemato-licheniene flexurale, care-i poartă numele.

Identificînd complexul tablou clinico-morfologic al acestei entităţi morbide, autorul a scos în evidenţă în acelaşi timp corelaţia sa cu eczema infantilă, căreia îi succede adesea, cu schimbările de climat, ca şi rezistenţa acestei boli la tratament.

De la data primei sale descrieri şi pînă astăzi, această afecţiune s-a bucurat de o atenţie mereu crescîndă, fiind studiată sub diverse denumiri. Numeroşi autori au insistat asupra uneia sau alteia din particularităţile bolii, iar fiecare din variatele denumiri ce i s-au acordat a fost un act de inteligenţă şi de observaţie, care a avut la bază o parte din adevăr, privind fie tabloul clinico-morfologic, fie mecanismul etiopatogenic.

În 1903, Jadassohn descrie această afecţiune sub denumirea de „Astm Eczem". Sub numele de prurigo-astm" Sabouraud a lăsat o magistrală descriere a tabloului clinic al bolii la copii şi la adulţi, ce anticipează deja pe cea a lui Sulzberger şi Hill, cuprinzătoare şi clasică pentru noi astăzi.

După 1930, Rost, Marchionini şi Moro au insistat, între altele, asupra caracterului familial al bolii, asupra răspunsurilor cutanate la diverşi alergeni, ca şi asupra influenţei factorilor climatici şi psihosociali asupra acestor bolnavi.

Un moment important l-au reprezentat studiile lui Coca şi Cook din 1923, care au introdus şi termenul de „atopie" (în elină atopos = ciudat, neobişnuit). Sub denumirea de manifestări atopice aceşti autori grupau tipurile de hipersensibilizări umorale spontane, specific umane, ce apar pe fondul unei predispoziţii morbide familiale, frecvent asociate la acelaşi pacient sau în aceeaşi familie. Cele mai importante dintre aceste fenomene erau considerate cele respiratorii, astmul şi rinita spasmodică, la care s-au adăugat ulterior: urticaria acută imediată, edemul Quincke, migrena, unele manifestări gastro-intestinale etc.

Dată fiind frecventa asoiere a eczemei constituţionale cu manifestările atopice respiratorii în circa (30—40% din cazuri), Coca şi Sulzberger au denumit, în 1936, această afecţiune „dermatita atopică" crezînd că face parte din acelaşi grup şi are la bază un mecanism etiopatogenic similar.

Potrivit concepţiei lor, eczema constituţională nu este decît un echivalent al astmului şi rinitei alergice determinată, ca şi acestea, prin mecanismul alergiei umorale reaginice, al hipersensibilizării la alergeni cu slab potenţial imunogen, cu reacţii cutanate imediate de tip urticarian la atopeni.

Conflictul atopeni-reagine ar avea un rol hotăritor în determinarea leziunilor din dermatita atopică.

Scanned with OKEN Scanner

Pe linia acestei ipoteze, care a dominat mult timp interpretarea etiopatogeniei dermatitei atopice, s-au evidențiat rolul trofalergenilor în eczema infantilă și importanța atopenilor de mediu, a pneumalergenilor în dermatita atopică juvenilă și a adulților.

Se cunoaște prea bine strînsa relație patogenică între apariția anticorpilor reaginici și manifestările alergice atopice respiratorii, urticaria acută imediată etc. Bolnavii atopici pot deveni „veritabile mașini de sensibilizare", la foarte mulți alergeni.

Dar dacă în majoritatea manifestărilor atopice respiratorii apare clar rolul mecanismului umoral reaginic, acest rol este neconcludent și îndoielnic, în determinarea leziunilor de dermatită atopică.

O serie de cercetători au văzut și limitele concepției lui Coca-Sulzberger, care au absolutizat rolul mecanismului antigeni-anticorpi reaginici și l-au extins și la explicarea patogeniei dermatitei atopice.

Schnyder, după 30 de ani de cercetări în domeniul dermatitei atopice, afirmă că rolul mecanismului antigen-anticorp în apariția leziunilor de eczemă constituțională nu poate fi considerat concludent iar Rostenberg socotește că denumirea de „dermatită atopică" a fost nefericit aleasă, în măsura în care această denumire implică părerea, falsă după el, că leziunile pielii sînt echivalente cutanate ale astmului și rinitei de fîn.

Fitzgerald își exprimă și el părerea că numai un număr mic de alergologi mai cred că testele cutanate și încercările de hiposensibilizare la alimente și alergeni inhalanți ar avea vreo valoare în dermatita atopică.

Pe de altă parte, L. Craps apreciază că polisensibilizarea poate reprezenta numai în mod accesoriu, una din multiplele cauze ale dermatitei atopice. Același autor afirmă că acele cazuri în care s-a putut stabili o concordanță între rezultatele testelor și evoluția clinică a acestei dermatoze sînt o excepție.

Criticînd termenul de „dermatită atopică" pe care îl socotește impropriu, Ingram definește dermatoza ca un defect neurocutanat, funcțional, trăsătura sa cea mai importantă, simptomul prim și esențial al afecțiunii, fiind un prurit intolerabil, ereditar, despre care Jacquet spunea: „nu erupția este pruriginoasă, ci pruritul este eruptiv".

Tulburările alergice sînt, după Ingram, concomitente sau asociate cu boala și nu o creează, iar reacțiile dintre testele cutanate imediate și manifestările cutanate sînt cu totul nesigure.

Cercetările din ultimele decenii au acordat o mare pondere studiului terenului atopic, stigmatelor și modificărilor proprii ale constituției atopice.

Pe această linie amintim că Jimenez Diaz și Schnyder socoteau că atopia lui Coca se poate împărți în două tipuri:

1) Atopie reaginică cu teste pozitive, în care intervine net mecanismul sensibilizării prin reagine;

2) Atopie areaginică, o stare de disreactivitate patergică a organismului, la variați agenți stresanți, obișnuiți în mediul ambiant și care nu au efect asupra persoanelor normale. Ar fi vorba, după cum spune Winkelmann, de o predispoziție spre disreactivitate a pielii, în general.

În lumina cercetărilor lui Peterson și colab. care remarcă prezența eczemei infantile la agamaglobulinemici ce nu pot face o alergie de tip imediat, se pune problema dacă anticorpii reaginici joacă vreun rol și la copii la care există reactivitatea umorală.

Scanned with OKEN Scanner

Interesantă a apărut la timpul său și ipoteza lui Solomon Lawrence și Wentzel, care au pus problema unei anomalii biochimice ereditare a catecolaminelor , constînd în depozitarea în exces în piele a noradrenalinei. Prin această substanță, orice stress ar determina o acutizare a bolii, explicîndu-se astfel și anomaliile reacțiilor la diverși agenți farmacologici, instabilitatea vasomotorie și defectele de adaptare la factorii climatici și de mediu ale acestor bolnavi.

Cercetările din ultimele decenii au încadrat dermatita atopică în rîndul dermatozelor dispoziționale sau, după Gedda, al așa ziselor maladii mixte, a căror apariție este legată în mod necesar de existența concomitentă, pe de o parte, a unui genotip morbid specific și, pe de altă parte a unor factori declanșatori coparticipanți din mediul extern.

Grupul acestor manifestări eredofamiliale presupune un teren moștenit, caracterizat prin superreactivitate, hiperlabilitate față de variați agenți stresanți, cu posibilitatea de a dezvolta și o hipersensibilitate alergică ce are la bază conflictul atopeni-reagine.

Studiul genealogic al acestor boli dovedește, în primul rînd, existența unei eredități de teren, de fond, care corespunde predispoziției morbide, putînd exista și o ereditate de organ ce se suprapune primei.

Acestea au fost cîteva din achizițiile științifice mai importante și ipotezele patogenice ce au încercat să explice cu 1—2 decenii în urmă controversate fiziopatologie a acestui grup heterogen de manifestări morbide.

După ce vom face o trecere în revistă a acestui fascinant tablou clinic cutanat și a perturbărilor asociate, vom prezenta și ipotezele recent elaborate ce încearcă să interpreteze bogatul sindrom clinic și anomaliile imunologice, biochimice, farmacologice etc. ce-l însoțesc.

7.3.3.1. ASPECTE CLINICE

Sub aspect clinic, dermatita atopică este o formă particulară de eczemă, de obicei simetrică, ce survine, cel mai adesea, în cursul primei copilării sub forma sa exsudativă infantilă. Aceasta se poate continua sau se poate instala brusc la vîrsta școlară sau la adolsecență, uneori și la adult, sub formă de placarde eczemato-licheniene flexurale.

Manifestările clinice apar pe fondul unei dispoziții morbide ereditare, fiind precedate și însoțite de un prurit tenace. Se cunosc trei faze de evoluție a dermatitei atopice:

a) Dermatita atopică precoce (eczema infantilă atopică).
b) Dermatita atopică juvenilă.
c) Dermatita atopică a adultului.

Ultimele două faze mai poartă denumirea și de prurigo Besnier.

În baza unei concepții unitare de interpretare a diferitelor manifestări ale dermatitei atopice, tendința actuală este de a regrupa diferitele forme de stadii evolutive, în cadrul unei singure entități nosologice. Graficul din fig. 7.22 dă o imagine cuprinzătoare și sugestivă a simptomelor și conexiunilor morbide ce pot însoți această boală. În acest context, expunerea noastră se va axa pe planul de mai jos:

a) precizări asupra aspectelor clinice și complicațiilor dermatitei atopice;

b) manifestări alergice atopice asociate eczemei atopice;

Scanned with OKEN Scanner

c) defecte ereditare, neuroectodermice, și metabolice asociate dermatitei atopice;

d) stigmate și modificări proprii terenului atopic;

e) ipoteze actuale etiopatogenice în interpretarea dermatitei atopice;

f) considerații privind ereditatea și modul de transmitere în pedegree polimorfe și monomorfe;

g) profilaxie, prognostic, tratament.

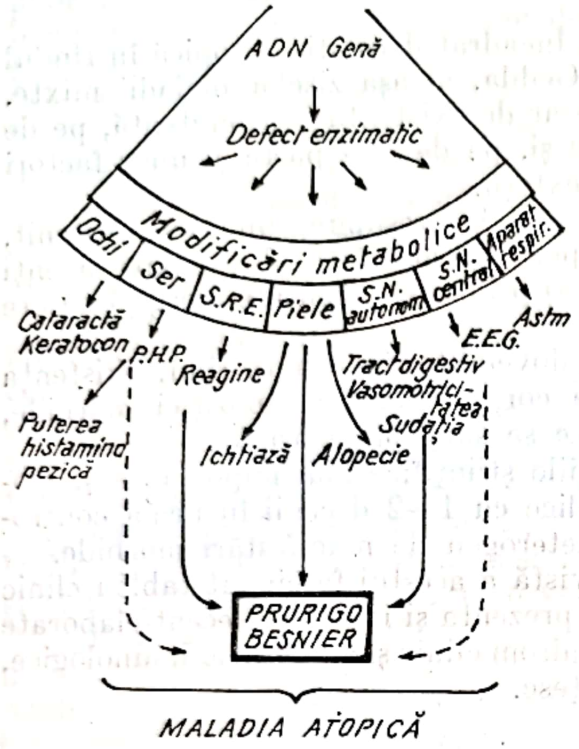


Fig. 7.22. — Simptome și conexiuni în dermatita atopică (Graciansky și Huriez)

Dermatita atopică precoce

Eczema atopică infantilă sau eczema diatezică a primei copilării, apare la vîrsta de 5—6 luni și durează de obicei pînă la 2—2 1/2 ani, aproximativ unul din trei cazuri putînd evolua către o dermatită atopică juvenilă.

Din datele publicate de Halpern, reiese că debutul dermatitei atopice se situează în 60% din cazuri pînă la 5 ani.

De la început trebuie arătat că sub denumirea de eczemă atopică infantilă nu trebuie încadrată totalitatea cazurilor de eczemă infantilă, ci numai cele care, în baza anumitor criterii (antecedente ereditare, evolutive etc.) prezintă suficiente motive pentru a fi socotite ca o fază precoce a dermatitei atopice, respectiv a prurigo-ului Besnier (fig. 7.23 și 7.24).

În ce privește localizarea, 70% din eczemele infantile atopice au o topografie tipică. În această fază, erupția se localizează predominent la nivelul feței, debutînd printr-un eritem al obrajilor, însoțit de prurit, cu respectarea zonei centrofaciale, urmat de apariția erupției papulo-veziculoase, exsudative, cu eroziuni, fisuri și crustificare. Se observă o descuamare a scalpului care poate fi prezentă de la naștere. Erupția este intens pruriginoasă și se poate extinde pe trunchi și la nivelul membrelor, îndeosebi pe zonele supuse mai mult la frecări și traumatisme. Leziunile de scărpinat și infecțiile secundare complică tabloul clinic, ducînd la stări de agitație și insomnie. Boala evoluează în puseuri succesive condiționate de apariția dinților, de infecții respiratorii intercurente, de emoții, de topice iritante, săpunuri, detergenți etc. În mod excepțional poate surveni o eritrodermizare de obicei eritemato-papulo-veziculoasă cu impetiginizare, și mai tîrziu cu lichenificare, cu tegument uscat, xerotic.

În majoritatea cazurilor, eczema infantilă atopică are tendința de a se atenua și remite după 2 ani, putînd însă evolua progresiv sau după o perioadă de acalmie de cîțiva ani, spre forma juvenilă flexurală de dermatită atopică.

Manifestările asociate eczemei diatezice sînt: tulburările gastrointestinale, dispepsiile. Manifestările respiratorii sînt mai rare la această vîrstă.

Din punct de vedere al prognosticului și profilaxiei, un diagnostic diferențial important al eczemei exsudative atopice se face cu dermatita seboreică

Fig. 7.23. — Eczemă infantilă atopică

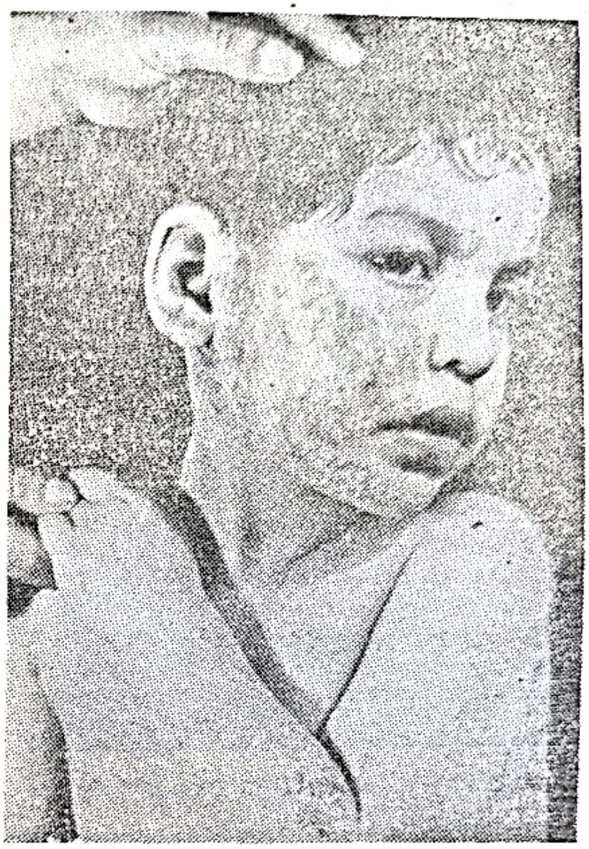


Fig. 7.24. — Eczemă infantilă atopică

a sugarului. Dermatita seboreică apare în cursul primului trimestru de viață (în timp ce eczema exsudativă atopică apare mai adesea după cel de al doilea trimestru), nu prezintă antecedente familiale atopice, erupția este de aspect eritemato-scuamo-crustos și furfuraceu, cu localizare în pielea capului, regiunea nasolabială, retroauriculară etc., este discret pruriginoasă, neînsoțită de manifestări alergice respiratorii, cu evoluție și prognostic favorabil. O problemă care necesită a fi discutată este aceea a relației dintre eczema infantilă constituțională și prurigo Besnier sau eczema flexurală juvenilă și a adultului.

Cu tot aspectul morfo-clinic deosebit, dată fiind succesiunea frecventă a acestor forme clinice, chiar transformarea progresivă a uneia în alta, antecedentele alergice comune care însoțesc cele două forme clinice, determină majoritatea autorilor să considere că este vorba de una și aceeași boală.

Sînt autori însă, mai puțini la număr ce-i drept (Rostenberg, Bogdanof), care pun la îndoială acest lucru. Ei își susțin afirmațiile, pe localizarea și aspectul morfoclinic deosebit al celor două manifestări, pe considerentul că numai o parte din copiii cu eczemă infantilă exsudativă prezintă mai tîrziu dermatită uscată lichenificată și că un procentaj ridicat de adolescenți și adulți cu dermatită lichenificată nu au avut, ca o condiție obligatorie și necesară, eczemă infantilă în prima copilărie. Acestor argumente li se poate

Scanned with OKEN Scanner

foarte bine răspunde că sugarii și copiii de primă vîrstă sînt foarte mult deosebiți de copiii mari, de adolescenți și adulți ca mod de reactivitate: că ei nu sînt niște adulți în miniatură. Aspectul clinic diferit al acelor două mani-

Fig. 7.25. — Eczemă atopică a feței la un adolescent

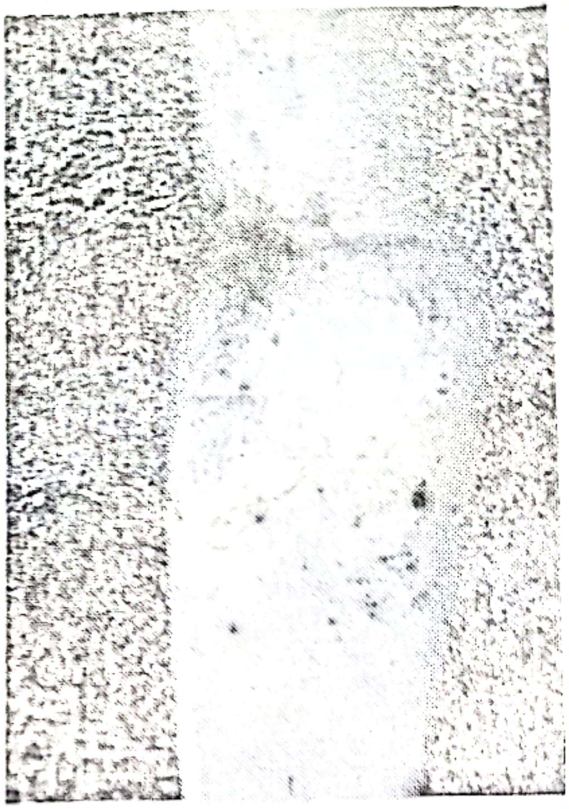


Fig. 7.26. — Eczemă atopică a plicii cotului la un adolescent

Fig. 7.27. — Eczemă atopică a spațiului popliteu la un adolescent

festări, ce se pot succede și chiar se pot transforma progresiv una în cealaltă, este fără îndoială legat de particularitățile reactive ale vîrstei. Între aceste particularități intră un ansamblu de factori biologici dinamici, printre care

Scanned with OKEN Scanner

la copilul mic, labilitatea și variabilitatea mecanismelor homeostazice și imunologice, tendința tegumentului lor de a reacționa exsudativ, care pot explica, fără îndoială, înfățișarea oarecum variată a uneia și aceleiași boli la vîrste deosebite. În perioada infantilă reacția predomină la nivel vascular dermic, în stadiul juvenil are un caracter mixt dermo-epidermic, iar în stadiul de lichenificare, tardiv, are caracter predominant epidermic.

În mai bine de jumătate din cazurile studiate de noi, dermatita atopică a debutat în prima copilărie, pînă la doi ani, fapt ce pledează pentru legătura directă dintre diversele forme clinice ale acestei dermatoze.

Dermatita atopică juvenilă

Faza juvenilă a dermatitei atopice poate urma, fără întrerupere, manifestărilor din primii doi ani de viață, sau poate apare după o pauză de cîțiva ani. În mod caracteristic, în această etapă erupția se localizează în zonele flexurale ale membrelor, pe părțile laterale ale gîtului, pe trunchi, luînd un aspect puțin exsudativ, cu tendință la lichenificare. Plicile cubitale și poplitee sînt interesate în mod preferențial, fiind sediul unor placarde de lichenificare, brun-roșietice sau cenușii, foarte pruriginoase, cu limite neregulate, înconjurate de rare elemente papuloase.

Se mai întîlnesc plăci numulare și placarde eczemato-licheniene pe antebrațe, pe dosul mîinilor, mai rar pe extremitățile inferioare asociate cu modificări ale unghiilor. La leziunile menționate se adaugă urme de scărpinat, escoriații urmate de cruste, impetiginizări.

Dermatita atopică a adolescentului și adultului

Are caractere comune cu cele ale fazei precedente (fig. 7.25, 7.26 și 7.27). În afara zonelor flexurale leziunile se localizează adesea pe suprafețele cu sudorație termică maximă: pe față, în pielea capului, unde iau un aspect eritemato-scuamos, pe git, presternal, pe spate, extremități. Erupția are un caracter uscat, xerotic, cu lichenificare, dar în cazul unei iritații externe sau al suprainfectării, poate surveni un proces cu exsudație și crustificare.

Bolnavii au tegumente palide, deobicei uscate, cu fața rigidă, paloarea fiind mai marcată în centrul feței, și la nivelul proeminențelor (facies atopic).

Manifestările cutanate se agravează în anotimpul rece și umed și dispar vara. Se pot asocia cu crize de astm și rinită, cu care pot alterna . În formele cronice întinse se poate observa și o adenopatie regională. Boala se atenuează, în general, la 27—30 de ani.

O problemă clinică deosebit de importantă este aceea a formelor atipice ale dermatitei atopice juvenile și tardive, care se pot confunda, dacă bolnavul nu este bine studiat anamnestic personal și familial, cu alte forme de eczemă.

Bazex D. și colab. vorbesc de forme atipice „indiscutabile" ale dermatitei atopice, la unii bolnavi cu placarde eczemato-licheniene flexurale simetrice, care prezintă concomitent, la distanță, erupții mai puțin tipice ca localizare și aspect pe fața dorsală a mîinilor, pe gambe, antebrațe, numulare.

În așa zisele forme atipice, „discutabile", ale dermatitei atopice, acești autori încadrează echivalențe cutanate ale acestei dermatoze, cu localizări și aspect atipic, la bolnavii care au un istoric personal și familial atopic.

Scanned with OKEN Scanner

Merită să semnalăm frecvența formelor atipice (care au atins 41% din cazurile cercetate de noi), cu localizări pe dosul mîinilor, îmbrăcînd aspectul unor placarde de eczemă cronică persistentă ani de zile, uneori luînd aspect

Fig. 7.28. — Eczemă atopică lichenificată la plicile coatelor, pe antebrațe și pe mîini la un adult

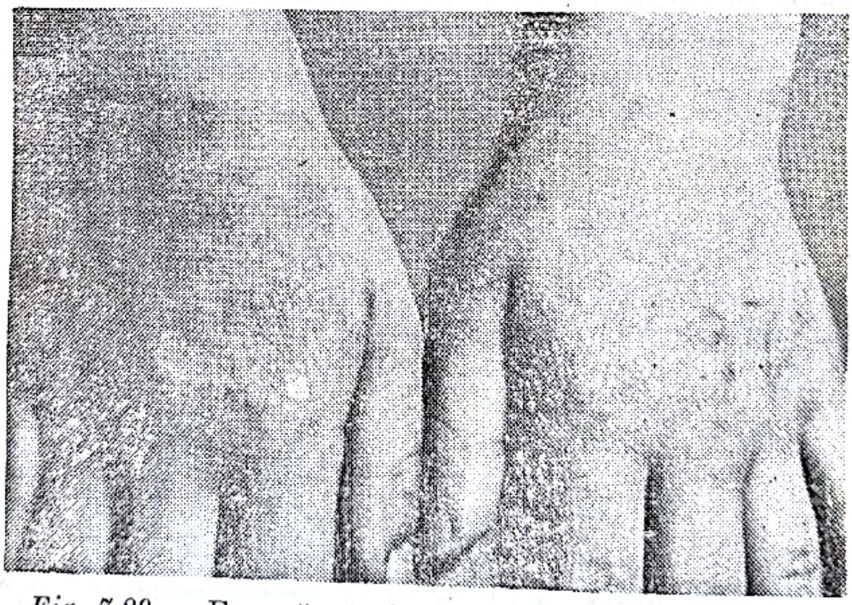


Fig. 7.29. — Eczemă atopică a feței dorsale a mîinilor

numular, alteori dizhidrozic, erupția putîndu-se extinde pe antebrațe, cu predominență pe marginea radială a acestora (fig. 7.28 și 7.29).

În puseurile mai puternice, pot apărea erupții de eczemă pe față (fig. 31) pe partea dorsală a picioarelor (fig.7.30). Antecedentele eredo-colaterale și

Scanned with OKEN Scanner

probele de eren ne-au dat certitudinea încadrării nosologice a acestor manifestări în dermatita atopică.

Nevrodermita circumscrisă asociată cu stigmate de atopie, întîlnită în familiile acestor pacienți poate fi apreciată ca o formă „minimă" a derma-

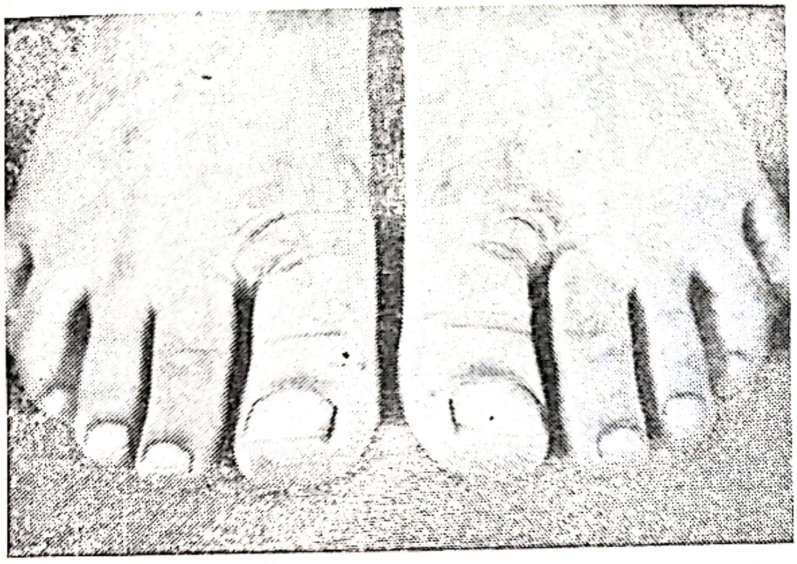


Fig. 7.30. — Eczemă atopică a feței dorsale a picioarelor

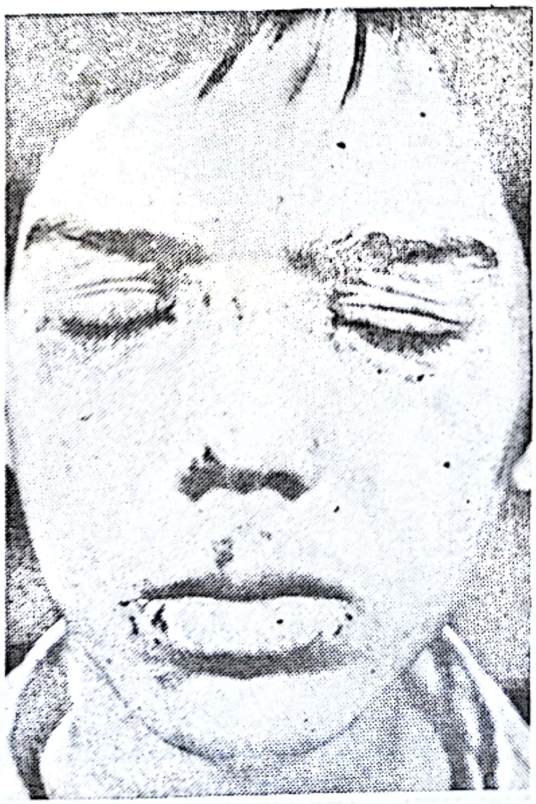


Fig. 7.31. — Eczemă atopică cu localizări pe pleoape, cu cheilită și comisurită

titei atopice. Ca manifestări atopice de dermatită atopică pot fi considerate pulpitele degetelor (fig. 7.32), cheilita exfoliativă, perlești, ragadele lobului urechii, pitiriazisul alb al feței, dermatita atopică hibernală a piciorului (cînd sînt însoțite de mici semne și stigmate de teren atopic).

Scanned with OKEN Scanner

Foarte rar se întîlnesc și cazuri de generalizare a erupției, veritabile eritrodermii, asociate cu o stare ichtioziformă, xerotică și chiar cu keratoză pilară (fig. 7.34). O formă particulară ce trebuie, de asemenea, amintită o

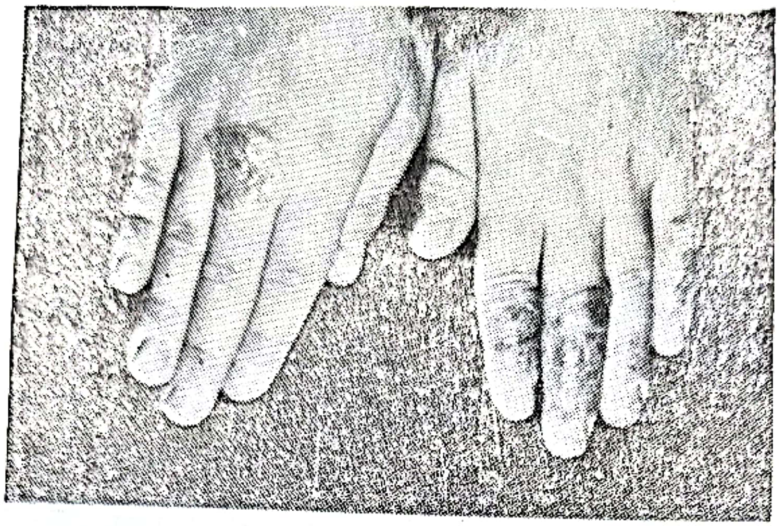


Fig. 7.32. — Eczemă atopică a degetelor mîinilor

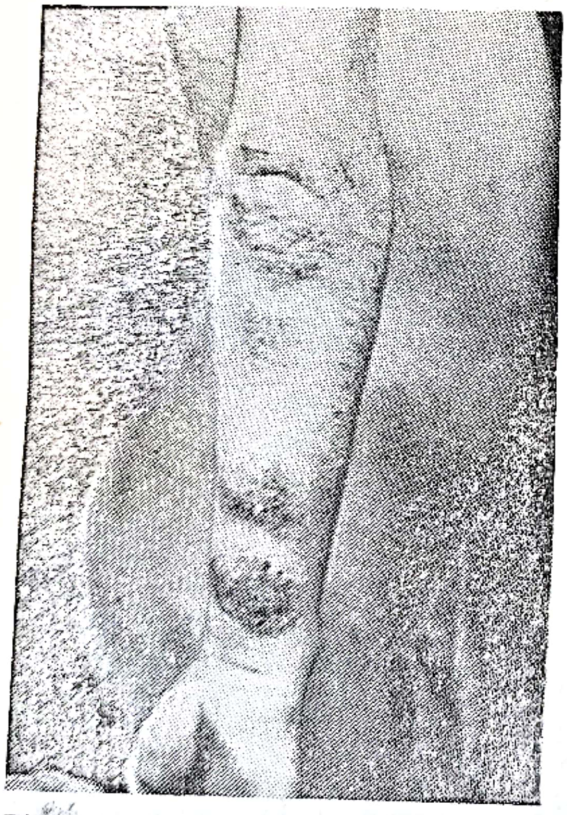


Fig. 7.33. — Eczemă atopică în placarde numulare diseminate

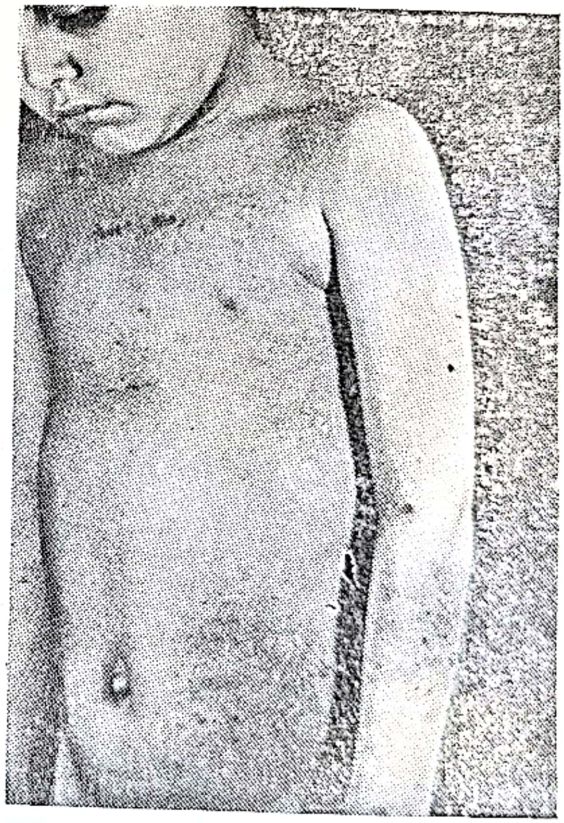


Fig. 7.34. — Eczemă atopică cu lichenificări întinse

reprezintă prurigo Hutchinson, cu localizări de predilecție pe părțile descoperite, față și mîini, la bolnavi cu antecedente de atopie, care se manifestă primăvara și toamna, cu ameliorări și chiar dispariție în sezonul rece. Aceste

Scanned with OKEN Scanner

manifestări pe un teren atopic, sînt induse de lumina solară, la indivizi cu sensibilitate anormală la stimulii fizici (fig. 7.35).

Pruritul este manifestarea primară și cea mai importantă a acestui „prurigo diatezic" cum era numit de Besnier sau, cu alt termen, „prurit cu lichenificare".

Brocq care a descris această dermatoză sub numele particular de nevrodermita difuză a insistat și el asupra susceptibilității cutanate la senzația de prurit. Kepecs și colab. presupun că dermatita atopică este o boală a pruritului și a scărpinatului. O incapacitate de adaptare la stimulii iritativi, iritabilitatea bolnavului fiind progresivă și paralelă cu severitatea sa.

Fig. 7.35. — Prurigo Hutchinson

Susceptibilitatea crescută a atopicilor la frig este de asemeni un fapt bine cunoscut. Pragul la senzația de prurit este scăzut în mod foarte apreciabil, dată fiind hiperestezia pielii acestora.

Ingram interpretează, de altfel, această boală ca un deficit neuroectodermic funcțional sau chiar structural, al cărui mecanism ne scapă încă, iar Kepecs și colab. vorbesc de intervenția sistemului nervos în reactivarea iritabilității și pruritului la acești bolnavi.

Pe de altă parte, topografia simetrică a eczemei constituționale ar fi și ea evocatoare pentru rolul sistemului nervos. Degos arată că sediile obișnuite ale afecțiunii, plicile coatelor și spațiile poplitee sînt, în același timp, regiuni foarte bogate în terminațiuni nervoase senzitive, conductori ai senzației de prurit.

7.3.3.2. COMPLICAȚIILE DERMATITEI ATOPICE

Complicațiile întîlnite la atopici sînt strîns legate de perturbările structurale și funcționale ce diminuă rezistența organului cutanat și de deficitul imunității celulare și al funcționalității polinuclearelor. Zemuirea cutanată abundentă și pruritul ce nu poate fi controlat la copiii cu dermatită atopică precoce, tegumentul uscat, xerotic, degresat la cei cu dermatită atopică juvenilă și a adultului, instabilitatea și fragilitatea vaselor mici ale pielii, permeabilitatea cutaneo-mucoasă crescută față de substanțele străine, urmată de absorbția mai rapidă a diverselor antigene, cu care bolnavul vine în contact, reactivitatea imunocelulară scăzută față de infecțiile virale și microbiene explică frecvența acestor manifestări și uneori gravele complicații ale acestor pacienți față de unii agenți virali. Dintre complicațiile propriu zise ale dermatitei atopice în faza precoce, impetiginizările sînt cel mai frecvent întîlnite (în 25% din cazuri).

Infecția stafilococică determină mai rar piodermite profunde (furuncule etc). Studiul antistafilolizinelor pledează pentru un procent mai ridicat al infecțiilor stafilococe inaparente, ce predomină la atopicii mai în vîrstă, cu leziuni mai întinse și uneori cu adenopatie dermatogenă. Stafilococul pare să joace, după Musta Kallio, un rol de antigen sensibilizant prin aceste infecții subclinice. Creșterea antistafilolizinelor circulante la acești bolnavi ar constitui, după acest autor, un test ce pledează pentru mărirea permeabilității pielii și mucoaselor, pentru agravarea bolii și care evidențiază, în același timp, rolul sensibilizant al acestui bioalergen.

Mai amintim sindromul Job sau al „leucocitelor leneșe" ce apare la copiii de primă vîrstă cu eczemă atopică, cu hiper-IgE, hipereozinofilie, indice fagocitar scăzut și caracterizat prin infecții recidivante cu stafilococ auriu, cu streptococ beta-hemolitic etc., cu prezența de abcese, flegmoane, furuncule, rinosinuzite, osteomastoidite cu febrilitate persistentă etc.

Un accident foarte grav insolit care amenința altădată un sugar cu eczemă diatezică îl reprezenta sindromul al așa zisei „morți subite prin eczemă" caracterizat prin hipertermie, colaps vascular, în timp ce leziunile de eczemă păreau să dispară complet, moartea survenind rapid printr-o criză convulsivă. Etiopatogenia acestui sindrom era atribuită unei infecții grav stafilococice supraadăugate iar alții l-au interpretat ca un accident de natură anafilactică.

Acest mod de a vedea lucrurile ar explica și dispariția sa completă în anii din urmă, odată cu introducerea largă a antibioterapiei și corticoizilor.

Este cunoscută receptivitatea foarte crescută a copiilor cu eczemă atopică pînă la 2—3 ani, manifestă sau aparent stabilizată, față de virusul vaccinei și al herpesului simplex.

Într-adevăr, una din complicațiile grave ce puteau apare la acești copii în urma vaccinării antivariolice era pustuloza varioliformă Kaposi-Juliusberg sau eczema vaccinatum, cauzată de virusul vaccinei la subiecți cu imunoreactivitate celulară scăzută. Ea se manifestă printr-o erupție formată din numeroase veziculo-pustule varioliforme ombilicate, localizate pe placardele de eczemă, în special pe față, pe extremitatea cefalică, putîndu-se generaliza în cazurile grave. Alături de erupția caracteristică, se întîlneau manifestări generale, febră, adinamie, astenie sau agitație etc., care făceau uneori ca prognosticul să fie rezervat.

Asupra gravității unor asemenea cazuri, astăzi dispărute în urma sistării vaccinării antivariolice, datorită eradicării variolei pe plan mondial, au insistat Coperman și Wallace într-un studiu pe 185 de cazuri cu eczemă vaccinatum survenite în Anglia în 1962 în urma vaccinării antivariolice în masă, cu o mortalitate de 6% din aceste cazuri.

Acești autori concludeau că dermatita atopică constituie o contraindicație absolută la vaccinarea antivariolică, și trebuie interzisă de principiu.

O manifestare similară, poate mai gravă, o reprezintă „eczema herpeticatum", datorită infecției sugarilor și copiilor atopici de primă vîrstă cu virusul herpetic de la persoane din mediul ambiant cu leziuni herpetice floride, deschise. Acest tip de infecție herpetică de obicei primitivă este tratat pe larg la capitolul privitor la virozele cutanate. Trebuie să se evite cu strictețe contactul copiilor suferinzi cu eczemă atopică cu persoane ce prezintă leziuni active herpetice.

Scanned with OKEN Scanner

P. Laugier și M. Horms recomandă ca tratament Acyclovir 20 mg/kg. corp/24 ore în 3 perfuzii i.v. plus Oxacilină 100 mg/kg.corp/24 de ore i.v., apoi Pristinamicina, cu scăderea temperaturii în 12 ore. La 3 zile după oprirea tratamentului, pielea și-a reluat aspectul normal.

Se mai observă o frecvență crescută la atopici a infecțiilor cu papovavirusuri, cu prezența unor veruci vulgare întinse și recidivante, incidența mărită a cazurilor de moluscum contagiosum. După vîrsta de 20 de ani se mai observă o susceptibilitate mărită față de epidermofiții extensive, determinate de obicei de T. rubrum.

O complicație relativ frecventă este dermatita de contact la topicele administrate (sensibilizări la antibiotice, antiseptice, anestezice locale etc.).

7.3.3.3. MANIFESTĂRI ALERGICE ASOCIATE DERMATITEI ATOPICE

Sindromul dermato-respirator. În cadrul maladiei atopice, manifestările respiratorii constituie, fără îndoială, cea mai importantă asociere a eczemei atopice nu numai ca frecvență , ci mai ales ca severitate și prognostic al bolii în ansamblu.

Frecventa asociere a dermatitei atopice cu manifestări respiratorii variază în funcție de metoda procurării materialului statistic. În lotul nostru de bolnavi, manifestările respiratorii au fost întîlnite într-un procent de 13,3%; alți autori dau procente mai mari sau mai mici decît acestea.

Dermatologii se află sub impresia că între fenomenele cutanate și atopiile respiratorii este o puternică corelație, dată fiind frecvența mai mare a astmului și rinitei în rîndul populației, în timp ce interniștii și pediatrii remarcă o corelație mult mai redusă. Fenomenele respiratorii predomină spre vîrsta adultă.

În ce privește modul de asociere a dermatitei atopice cu fenomenele respiratorii, acesta se poate face în mai multe feluri:

— alternanță — prima eventualitate descrisă de Bret Ratner: eczema apare la 3 luni, evoluează și persistă pînă la 2 ani, cînd dispare; ulterior, apar manifestările respiratorii;

— alternanță veritabilă — balansare între manifestările cutanate si respiratorii, fără a coexista;

— asocierea simultană a dermatitei atopice cu manifestările respiratorii, cu predominanța uneia dintre ele.

Cunoașterea și descoperirea diverselor manifestări respiratorii ale sindromului atopic cutanat, manifestări care uneori pot trece neobservate iar, alteori sînt foarte grave, este deosebit de utilă și permite importante deducții de ordin diagnostic și prognostic ca și curativo-profilactic.

Manifestările respiratorii pot interesa fiecare din cele trei etaje ale căilor aeriene (nazosinuzal, laringotraheal și bronhopulmonar), sau mai multe etaje deodată.

În sindroamele atopice, fenomenele respiratorii apar de obicei pe prim plan, cu o severitate deosebită. Asocierile diverselor manifestări clinice, pe plan individual și familial, sînt dovada unei dispoziții ereditare speciale, a unui teren foarte labil.

Bolnavii prezintă, ca atare, și o mai mare disreactivitate imunologică în sensul că acești suferinzi, mai mult decît alți atopici (de exemplu cei cu dermatita atopică izolată, urticarie etc.), pot deveni veritabile mașini de

Scanned with OKEN Scanner

polisensibilizare. Pe această linie, cel mai important rol îl joacă pneumalergenii: praful de casă, mucegaiurile, penele, perii de animale domestice, polenul etc. Dintre aceştia, o atenţie deosebită merită praful de casă, care are un rol important în sensibilizarea bolnavilor atopici şi asupra căruia ne vom opri mai mult.

Trebuie spus că nu numai pneumalergenii dau asemenea manifestări, dar există sindroame dermatorespiratorii şi prin trofalergeni. Astfel, am avut un bolnav care prezenta astm, eczemă, edem Quincke şi fenomene digestive prin sensibilizare la ou.

Sulzberger arată că o caracteristică a bolnavilor atopici o constituie posibilitatea de a dezvolta stări alergice umorale grave la seruri străine şi antibiotice. Dintre toţi atopicii, tocmai aceştia prezintă potenţialul sensibilizant cel mai ridicat la farmacoalergeni: Penicilină, Streptomicină, substanţe de contrast, Aspirină.

Profilaxia manifestărilor respiratorii. Este cunoscută gravitatea manifestărilor respiratorii la atopici şi în special a astmului bronşic extrinsec, care face foarte rezervat prognosticul acestor bolnavi.

În lumina acestor considerente, problema care se pune în faţa unui bolnav suferind de dermatită atopică este aceea de a descoperi cele mai mici manifestări de alergie atopică rinosinuzală sau un eventual astm latent infraclinic (probe respiratorii, test bronhomotor la metilcolină etc.) asigurînd pe cît posibil o veritabilă şi conştientă profilaxie a acestor fenomene clinice incipiente. Aceasta se poate realiza prin evitarea şi înlăturarea oricăror factori ce pot accentua şi stimula declanşarea manifestărilor respiratorii severe.

Strofulusul, *urticaria* şi *edemul Quincke* reprezintă manifestări alergice frecvent asociate dermatitei atopice, pe plan individual, la aceeaşi persoană sau în aceeaşi familie.

În ce priveşte strofulusul, autorii clasici şi, în primul rînd, cercetătorii germani (Moro), nu îi recunoşteau nici o legătură cu celelalte manifestări de tip atopic.

Unele cercetări de dată mai recentă, ca şi multe din observaţiile noastre, au evidenţiat destul de frecvente cazuri de strofulus strîns corelate pe plan personal sau familial cu afecţiuni considerate ca manifestări tipic atopice (astm, rinită, dermatită atopică). Strofulusul preceda sau uneori evolua concomitent cu manifestările respiratorii.

Nu rareori, după observaţiile noastre, strofulusul apărut în prima copilărie preceda apariţia dermatitei atopice juvenile.

Aşa cum arată J. Blamoutier şi colab., strofulusul poate fi, în anumite cazuri, un echivalent al eczemei atopice precoce, precedînd o eczemă atopică juvenilă sau un astm, putînd fi, ca atare, unul dintre cele două elemente autentice ale sindromului dermato-respirator. Între cele două manifestări de atopie cutanată a primei copilării (eczemă diatezică, strofulus) există o anumită similitudine atît în ce priveşte reacţiile de teren (testele de Trafuril, Histamină, Acetilcolină, Latexhistamin-aglutinină), cît şi, uneori, în ce priveşte alergenii la care testele sînt pozitive şi eventual pot interveni în declanşarea lor. Este însă o greşală a considera orice caz de strofulus ca o manifestare a unei alergii atopice. Majoritatea cazurilor de strofulus nu sînt legate de antecedente familiale, după cum nici toate eczemele infantile nu sînt veritabile eczeme constituţionale precoce.

Scanned with OKEN Scanner

Urticaria și edemul Quincke. În ce privește urticaria atopică, o particularitate a sa o constituie apariția acută, imediată, la cîteva secunde după contactul cu alergenul în cauză. Se poate manifesta pe plan familial fie sub forma unor pedigree monomorfe, numai de urticarieni, fie frecvent asociată cu alte manifestări atopice la aceeași persoană sau în aceeași familie.

Noi am întîlnit urticarie în 17,5% din familiile de atopici studiate. Urbach, pe 500 de bolnavi cu manifestări urticariene, întîlnește antecedente atopice la 15% din cazuri. S. Nierman, în studiul urticariei pe 28 de perechi de germeni univitelini, găsește un coeficient de concordanță a bolii la 78,6% ceea ce pledează în favoarea unei predispoziții ereditare.

Într-un studiu pe 320 de cazuri de edem angioneurotic, F. Lavacquerie și J. Hazard au întîlnit antecedente familiale în 25% din cazuri.

Edemul Quincke cu dispoziție atopică evoluează la aceeași persoană simultan sau succesiv cu alte manifestări atopice sau este prezent și la alți membri ai familiei.

Arareori am observat familii exclusiv sau predominant cu urticarie și edem Quincke, manifestările atopice fiind mai rar de tip monomorf. Ele se caracterizează mai curînd printr-un anumit grad de polimorfism, care rezultă din asocierea și intricarea diferitelor localizări ale fenomenelor atopice (eczemă, rinită spasmodică, astm, urticarie, edem Quincke etc.), situații care se întîlnesc cu precădere la marii atopici care prezintă și potențialul cel mai mare de polisensibilizare.

În cazurile investigate de noi am observat frecvent sensibilizări la trofalergeni: ouă, fragi, căpșuni, pește, lapte etc. și mai rar la alergeni de mediu ca praf de casă și unele polenuri.

Un rol evident în unele urticarii și edem Quincke, pe teren atopic, mai ales în unele forme grave, îl au antibioticele (Penicilina, Streptomicina) și alte medicamente (Aspirina, Tiamina etc.).

7.3.3.4. ALTE MANIFESTĂRI PATOLOGICE ASOCIATE DERMATITEI ATOPICE

Manifestări gastrointestinale la atopici. Corelația dintre dermatita atopică și tulburările gastrointestinale, ca manifestări ale aceluiași sindrom atopic, este mai puțin cunoscută, deși sub diverse forme asocierea este frecventă. În prima copilărie eczemele diatezice atopice se asociază într-un număr deloc de neglijat cu dispepsia la lapte, mai rar la făinoase etc.

Introducerea alimentației artificiale, a laptelui de vacă, de oaie, favorizează apariția unor dispepsii acute, mai mult sau mai puțin intense, prin sensibilizarea copilului la lactoglobulină.

Procesul de sensibilizare, odată instalat, ar putea avea, după unii, un rol și în declanșarea sau agravarea eczemei diatezice. Larga utilizare a făinii de grîu în alimentația copilului de primă vîrstă, potențialul alergenic al proteinelor din gluten și, în special, a gliadinei, stau la baza unor forme minore de dispepsii la făinoase și a sensibilizării la gluten. În procesul de sensibilizare la această vîrstă, pot interveni ovalbumina, ciocolata, fructele (portocale, zmeură, căpșuni). În mecanismul etiopatogenic al eczemei diatezice poate avea un anumit rol și sensibilizarea la unii trofalergeni, fapt de care trebuie să se țină seama atît în investigațiile anamnezice, cît și în dietele de eliminare, care sînt metode mai utile decît testările cutanate la acești copii.

Scanned with OKEN Scanner

În dermatita atopică precoce, cuti- și intradermoreacțiile dau un procent ridicat de teste pozitive, de tip imediat, urticarian față de numeroase proteine, cum ar fi albumina de ou, proteinele din laptele de vacă (lactoglobulina) și din făina de cereale (gluten) precum și față de alte alimente, care adeseori nici nu au fost administrate copilului.

Testul la ovalbumină este atît de frecvent pozitiv în dermatita atomică precoce, încît negativarea cutireacției la ovalbumină constituie, după unii autori, un criteriu important care pledează împotriva diagnosticului de eczemă infantilă atopică. Acestor teste cutanate sînt cel mai adesea reacții nespecifice, lipsite de semnificații etiopatogenice în eczema diatezică.

În dermatita atopică juvenilă și a adultului, întîlnim uneori teste pozitive la trofalergeni și foarte rar o intervenție reală și evidentă a acestora în procesul de sensibilizare.

La vîrsta adolescenței și la vîrsta adultă, eczema atopică se poate însoți la nivel gastrointestinal de colopatii cronice funcționale (colon hiperreactiv), de hiposecreție și hipoclorhidrie gastrică, diskinezie biliară.

În stadiile mai avansate, perturbările digestive se complică cu disbacterie intestinală, constipație cronică, balonare flatulentă etc. Acest gen de manifestări a fost observat mai ales la atopicii de sex feminin.

Corelația dermatitei atopice cu migrena. În sindroamele atopice polimorfe se întîlnesc asociate și fenomene de tipul migrenei, frecvente mai ales la femei adulte, uneori și la bărbați. Migrena poate fi și izolată la unii membri din familiile de atopici.

Crizele de migrenă apar declanșate de factori psihici, climatici (vreme rece și umedă) și uneori de factori alergici (parfumuri, miros de flori și uneori chiar de alergeni alimentari (ciocolata).

În ce privește mecanismul crizelor migrenoase, acesta este oarecum comparabil cu cel ce intervine în accesul de astm. Pe fondul instabilității sistemului circulator al extremității cefalice, diverși excitanți deja amintiți sînt susceptibili a provoca o perturbare vasoconstrictivă a arterelor intracraniene, care determină manifestările prodromale; acest stadiu se continuă cu o vasodilatație intensă a vaselor extracraniene din teritoriul carotidei externe, evidențiate clinic prin crize dureroase.

Tratamentul migrenei și mai ales profilaxia crizelor se bazează în special pe Hidergin.

Asocierea dermatitei atopice cu defectele neuroectodermice ereditare și erori metabolice înnăscute. Cercetarea frecvenței asocierii dermatitei atopice cu boli ereditare întărește pe de o parte concepția asupra naturii ereditare, dispoziționale, a eczemei constituționale, iar pe de altă parte suscită ipoteza unor mecanisme ereditare metabolice, care ar putea sta la baza etiopatogeniei acestei boli, similare și paralele cu cele deja cunoscute în bolile asociate, dar controlate probabil de niveluri diferite ale codului informației genetice, de gene diferite dar învecinate funcțional.

Torsney și Blumstein, în cercetarea lor privind incidența defectelor congenitale la un lot de 200 de copii atopici și la un lot de martori de control, puși în aceleași condiții de spitalizare, găsesc la 13,5% din bolnavii atopici anomalii congenitale importante, cifră dublă față de procentul de 7,5% al anomaliilor întîlnite la lotul martor.

Scanned with OKEN Scanner

Incidența mare a anomaliilor ereditare asociate cu dermatita atopică întîlnită de numeroși autori aduce, desigur, argumente în plus în sprijinul concepției de necontestat privind natura ereditară a acestei dermatoze.

Vom încerca să grupăm anomaliile ereditare cu care se asociază dermatita atopică.

Vom trece mai departe în revistă cîteva dintre cele mai importante asocieri.

Dermatita atopică și ichtioza. Ichtioza adevărată poate preceda cîteodată eczema constituțională de apariție tardivă, dar în majoritatea cazurilor ea apare la copilul de primă vîrstă, în urma eczemei infantile atopice. Desigur că diagnosticul de ichtioză este dificil în cazul existenței unei dermatite atopice tardive, acești bolnavi prezentînd în mod obișnuit o piele mai uscată, xerodermică și ichtioziformă.

De altfel, noi credem că acesta este și motivul principal pentru care diferă, atît de mult, procentul acestei asocieri în statisticile diverșilor autori: 46% (Wells și Kerr), 19% (Oddoze și Castellani), 10% (Gracianski și colab.), 5% (Achten), 1,6% (Körting). Procentele mai mici par să fie cele care semnalează într-adevăr cazurile veritabile de ichtioză. Pe linia corelației dintre dermatita atopică și ichtioză, amintim posibilitatea existenței unor reacții vasoconstrictive, paradoxale la unii ichtiozici, ca și evoluția sezonieră a celor două boli, cu ameliorări vara și exacerbări iarna.

Modificări oftalmologice asociate cu dermatita atopică. Înrudirea pe plan embriogenetic a organului cutanat și ocular, poate explica și frecventele asocieri ale dermatitei atopice cu leziuni oculare în cadrul aceluiași sindrom atopic.

Modificările oculare care se asociază cu dermatita atopică pot fi divizate în 4 grupe: afecțiuni ale pleoapelor, ale conjunctivei, ale corneei și ale cristalinului și retinei.

În cele ce urmează nu este vorba de keratoconjunctivita catarală sezonieră, de primăvară, ce însoțește rinita spasmodică periodică, apărută prin sensibilizare la pneumalergeni în special la polenuri.

Cercetarea oftalmologică amănunțită a pacienților cu dermatită atopică a arătat o frecvență ridicată a afectării pleoapelor ca și a leziunilor conjunctivale și corneene.

Incidența reacțiilor oculare depinde de severitatea manifestărilor de dermatită atopică la nivelul feței. Între dermatita atopică ca proces patologic de bază și leziunile keratoconjunctivale este o legătură evidentă și directă. Ivan Karel, pe 128 de bolnavi cu dermatită atopică, a observat 41 de cazuri cu afectarea pleoapei prin modificări asemănătoare celor de pe pielea feței. Pleoapele și conjunctivele se continuă una cu alta la marginea ciliară, fapt ce face ca ele să fie simultan interesate în cadrul bolii atopice. Modificările conjunctivale ce însoțesc dermatita atopică a feței în forma juvenilă și a adultului îmbracă fie forma de conjunctivită punctată, fie pe cea hipertrofică, lăptoasă, bilaterală descrisă între alții de Mac Donald, Kornerup și Lodin.

Modificările conjunctivale devin mai grave iarna, evoluînd simultan cu boala de piele și ameliorîndu-se primăvara. Corelația lor evolutivă cu boală de fond, dermatita atopică, îndreptățește denumirea de conjunctivită atopică care le-a fost dată. Conjunctivitele atopice se pot însoți și de leziuni la nivelul corneii, sub formă de opacitate epitelială și subepitelială ce dau tabloul clinic al keratitei atopice, descrisă de Toria și Hagan.

Scanned with OKEN Scanner

Apariția concomitentă a keratoconului și dermatitei atopice este destul de rară. Declanșarea și dezvoltarea acestor manifestări oculare concomitent cu recidivele de conjunctivită, keratită și dermatită atopică (Karel, François) sugerează o anumită interdependență a acestor perturbări morbide.

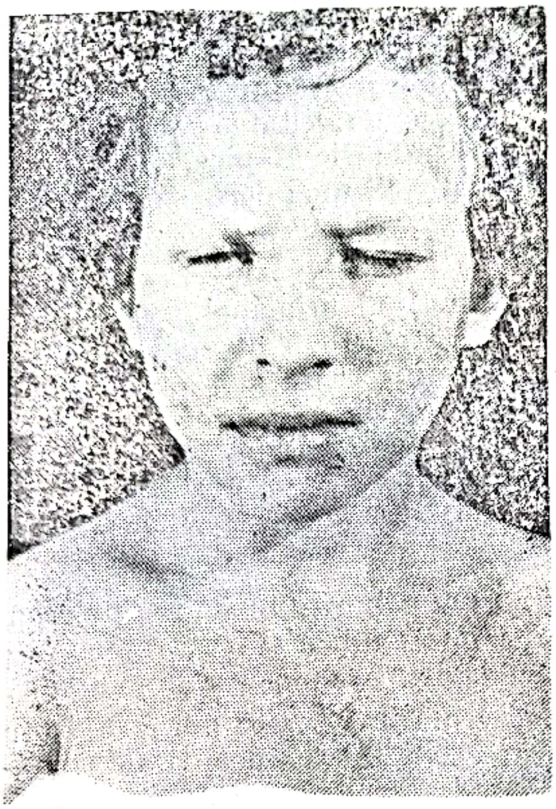


Fig. 7.36. — Eczemă atopică asociată cu dezlipire de retină bilaterală

Dintre tulburările oculare ce se asociază cu dermatita atopică, cataractele au fost cele dintîi semnalate și au stîrnit un interes mai mare. Cowan și Klonder le-au întîlnit la 8% dintre pacienții cu dermatită atopică, Brunsting în 11,5%, Ingram în 16%, Katavista în 20% iar Karel în 2,3% din cazuri.

Noi n-am întîlnit decît 2 cazuri.

Statisticile cu procente mari ar putea fi exagerate.

Cataracta atopică Andocki se formează după 10—15 ani de evoluție a eczemei constituționale și deobicei în a treia decadă de viață. Singura manifestare atopică ce se însoțește de cataractă este dermatita atopică.

Alte manifestări patologice oculare întîlnite de noi la pacienții cu dermatită atopică au fost: un caz de dezlipire bilaterală de retină, congenitală, asociată cu strabism (fig. 7.36), 2 cazuri de strabism și keratoconjunctivită, un caz de daltonism și dermatită atopică.

Din cele de mai sus se desprinde clar necesitatea unei atente investigări de specialitate cu ajutorul biomicroscopului, a bolnavilor cu dermatită atopică, pentru depistarea la timp a leziunilor oculare și tratarea lor corespunzătoare.

Epilepsia, modificările electroencefalografice și dermatita atopică. Deosebit de interesantă ni s-a părut asocierea eczemei constituționale cu anomalii EEG de tip comițial și foarte rar cu fenomene clinice de acest tip. H. Stevens citează mai multe observații privind asocierea manifestărilor alergice umorale (edem Quincke, înțepături de viespi etc.) cu epilepsia și modificări caracteristice EEG.

Asocierea epilepsiei cu dermatita atopică la aceeași persoană sau în aceeași familie este foarte rar semnalată în literatură.

Cercetările lui O'Donovan, Ingram, Gaumond, referitoare la corelația epilepsiei cu eczema constituțională, se bazează, în special pe plan investigativ, pe prezența anomaliilor EEG în dermatita atopică similare celor din epilepsie.

În baza datelor lor, autorii de mai sus și-au pus întrebarea dacă dermatita atopică n-ar putea fi o eroare metabolică înnăscută, de tipul unui echivalent al epilepsiei.

Cercetările noastre în forme mai întinse și mai vechi de dermatită atopică, la pacienții din familii tarate, au arătat că anomaliile EEG la acești

Scanned with OKEN Scanner

pacienți îmbracă nu rareori un aspect apropiat sau identic cu cel comițial iar în trei familii la unii bolnavi eczema constituțională se asocia cu fenomene clinice de epilepsie.

Erori metabolice enzimatice asociate dermatitei atopice. Din grupul acestor manifestări asociate eczemei atopice vom aminti numai fenilcetonuria. Asocierea în chestiune a fost semnalată chiar de Fölling, primul care a descris și individualizat oligofrenia fenilpiruvică. După el, Jerris a observat, de asemeni, erupții de tipul eczemei diatezice la acești copii. Parrington a întîlnit eczema atopică infantilă la 6 copii dintr-un grup de 36 oligofrenici fenilpiruvici. Lawrence Solomon arată, de asemenea, că 25% din pacienții cu fenilcetonurie examinați de el prezentau dermatoze eczematoase ce nu puteau fi deosebite cu nimic de dermatita atopică. Fleischer și Zeligman au întîlnit dermatita atopică la 3 pacienți cu fenilcetonurie dintr-un grup de 23 de bolnavi. Acești ultimi autori au găsit teste pozitive pentru atopie (vasoconstricție paradoxală, reactivitate scăzută la agenți farmacologici) la cei 3 pacienți, ceea ce întărește diagnosticul de dermatită atopică.

Pe plan genetic, asociația acestor două manifestări morbide s-ar datora unor gene apropiate, care determină defecte biochimice în lanțul unor metabolisme înrudite.

Sindromul Wiskott-Aldrich. Sindroamele ereditare prin dereglări imunologice asociate dermatitei atopice constituie date de observație ce pot sprijini ipoteza unui deficit imunitar de reglare, inhibiție și recunoaștere ce ar putea sta și la baza eczemei constituționale. Dintre acestea vom aminti sindromul Aldrich întîlnit și de noi în cazul unui copil ce prezintă și eczemă diatezică atopică. Această afecțiune este gravă și frecvent letală, atinge pe băieți și este transmisă recesiv prin femei. Pe plan clinic se caracterizează prin trei manifestări importante: purpura trombopenică cu leziuni cutaneomucoase, eczemă atopică și rezistență scăzută la infecții.

Din punct de vedere imunologic, se remarcă o disglobulinemie înnăscută, particulară, caracterizată imunoelectroforetic prin IgG întotdeauna normale, și imunoglobuline A și M scăzute, împreună sau separat. S-a mai descris apariția unor paraproteine de tip gama cu mobilitate anormală și uneori creșterea haptoglobinei.

Evoluția bolii este, în mod obișnuit, letală înaintea vîrstei de 3 ani, citîndu-se însă supraviețuiri pînă la 9, și chiar 16 ani.

Deși s-a adus un aport însemnat în lămurirea unora din aspectele necunoscute ale acestei boli, nu se cunoaște nici acum îndeajuns mecanismul trombopeniei, suportul biologic al paraliziei imunitare, și nici posibilitatea detectării femeilor purtătoare ale tarei.

În ce privește puseurile repetate de purpură, ele au la bază o trombopenie ce nu depășește 50 000 trombocite/mm^3. Se remarcă absența anticorpilor antiplachetari și a aglutininelor naturale de grup.

Tabloul clinic al eczemei, ca formă și localizare, este întru totul asemănător eczemei atopice infantile.

Alături de aceste manifestări, se remarcă nenumărate episoade infecțioase succesive (otite, piodermite, bronhopneumonii etc.) datorite scăderii rezistenței la infecții.

În această ordine de idei, anticorpii induși prin vaccinuri sînt în titru slab sau absent, explorarea sensibilității de tip întîrziat arată că testul la

Scanned with OKEN Scanner

tuberculină este negativ după vaccinarea BCG, la acestea adăugîndu-se scăderea puterii fagocitare a leucocitelor etc.

Acestui sindrom disglobulinemic congenital îi corespund modificări histopatologice ale țesutului anticorpoformator. Tulburările imunologice severe condiționează paralizia imunitară care se evidențiază prin marea scădere a rezistenței la infecții.

În contextul asocierii celor două tipuri de manifestări, se ridică problema intervenției posibile a unei disglobulinemii minore, în dermatita atopică, precum și al unui anumit deficit imunitar față de diverse infecții, fapt evidențiat prin receptivitatea crescută a atopicilor față de unele virusuri, dermatofiți etc.

Asocierea dermatitei atopice cu manifestări morbide tiroidiene. Asocierea dermatitei atopice cu anomalii funcționale tiroidiene și chiar cu tiroidita Hashimoto a fost semnalată de diverși autori.

Stockes, în anul 1930, a fost printre primii care, descriind eczema constituțională, a menționat la acest tip de pacienți frecvente disfuncții tiroidiene și modificări însemnate ale metabolismului bazal.

Readett este însă cel care a acordat o deosebită atenție studiului acestei corelații morbide. La 146 de pacienți cu tireotoxicoză primară, el a întîlnit eczemă constituțională în 33% din cazuri. Într-un alt grup de 200 de pacienți cu eczemă constituțională studiați de autor, 42 de pacienți (21%) au prezentat variate tulburări tiroidiene.

Și noi, am întîlnit distiroidii la 14 femei cu eczemă constituțională după vîrsta de 20—25 de ani, dar numai un singur caz la bărbați. Dintre aceste cazuri 10 erau hipertiroidii, 3 hipotiroidii, o gușă endemică și o tiroidită autoimună Hashimoto.

În cazurile în care cele două condiții morbide se găsesc împreună eczema nu apare ca o componentă a tireopatiei, ci ca o entitate separată, extinderea și severitatea sa nefiind în mod necesar legată de condițiile toxicității tiroidiene. S-a mai observat, de asemenea, că pacienții care prezintă asocierea celor două stări morbide au rude bolnave, fie cu eczemă, fie cu boli tiroidiene, fie cu ambele manifestări.

La acești bolnavi, socotim că se pune problema transmiterii asociate a unei duble dispoziții ereditare: pe de o parte dispoziția spre distiroidie, iar pe de altă parte dispoziția morbidă pentru eczema atopică.

Malformații congenitale asociate dermatitei atopice. Dermatita atopică se poate asocia, așa cum am întîlnit și noi, cu diverse malformații congenitale: gură de lup, buză de iepure, spina bifida, megalolicocolon etc. Această asociere ridică problema dacă în anumite cazuri dermatita atopică cunoscută ca o gametopatie nu ar putea avea la bază o zigopatie sau embriopatie provocată de factori nocivi în perioada gravidității.

Stigmatele, perturbările funcționale cutanate și vasculoreactive proprii constituției atopice. Pe lîngă marea lor capacitate de a forma anticorpi reaginici, bolnavii cu dermatită atopică, în special cei cu forme severe, prezintă o serie de particularități constituționale, de stigmate, de perturbări funcționale cutanate și de anomalii vasculoreactive caracteristice. Ele ar putea fi sistematizate după cum urmează:

A. Anomalii ectodermice și perturbări funcționale cutanate.

B. Anomalii vasculoreactive:

Scanned with OKEN Scanner

1. Reactivitatea vasculocutanată și cardiacă atipică la variațiile de temperatură a mediului ambiant.

2. Răspunsuri vasculare periferice anormale:

a) la stimuli mecanici (dermografism alb);

b) la agenți farmacologici (esteri ai acidului nicotinic, acetilcolină, histamină,' serotonină).

C. Modificări ale personalității atopicilor.

D. Modificări biologice:

1. Modificări hematologice (eozinofilie).

2. Modificări ale proteinelor serice (absența plasmapexinei).

3. Modificări endocrine.

A. *Anomalii ectodermice și perturbări funcționale ale pielii.* 1. *Fasciesul atopic.* Pacienții cu forme severe de prurigo Besnier, ce sînt deobicei slabi hiperkinetici, pot prezenta un facies caracteristic, cu fața rigidă și palidă. Paloarea este mai marcată în centrul feței și la nivelul proeminențelor. Aceste fenomene sînt însoțite de dureri datorite spasmelor vasculare și a insuficienței de irigație periferică, ce apare pe fondul dispoziției ereditare angioneurotice caracteristică acestor suferinzi.

2. *Prezența pliului monogolian*, descris de Morgan și cunoscut și sub denumirea de „faldul lui Dennie". Este vorba de un repliu suplimentar al pleoapei inferioare, care radiază lateral spre unghiul extern al fantei palpebrale.

3. *Prezența semnului lui Hertoghe.* Aceasta constă în rărirea pînă la dispariție a părului extremităților laterale ale sprîncenelor.

4. Pielea acestor bolnavi în fază juvenilă și adultă este frecvent mai uscată, xerotică, uneori ichtiozică, cu papule de keratoză pilară, pe fețele de extensie a membrelor ca și o erupție papuloasă uscată pe trunchi. La nivelul feței și pe partea superioară a toracelui se poate întîlni o erupție uscată de pitiriazis alb.

Neuman și colab. consideră că aceste modificări s-ar datora distoniei angioneurotice constituționale și tendinței vasoconstrictive periferice, care duc la o insuficientă irigare și hipoxie în epiderm. Întreg țesutul epidermic se găsește într-o stare de hipoxibioză. Datorită acestei stări este grăbit procesul de keratinizare și apar tulburări funcționale și structurale la nivel epidermic.

Wheathley atrage atenția asupra rolului perturbării secreției sebacee și sudoripare. Este cunoscut că o mare importanță în starea de xerosis a pielii acestor suferinzi o au modificările lipidelor epidermice.

Prose a întîlnit în pielea cu eczemă atopică o scădere a grăsimilor neutre și a acizilor, iar Mustakallio și colab. o scădere a lipidelor totale, fosfatidildietanoldiaminelor, a mono, di și trigliceridelor, a esterilor sterolici etc. Or, 95% din grăsimile pielii provin din sebum, care are și rolul de a stabiliza metabolismul apei în piele.

Majoritatea autorilor au găsit în dermatitele atopice modificări de tip atrofiant ale glandelor sebacee, : glande mici, pline cu celule imature, cu mai puține grăsimi. Ar fi vorba de un deficit de maturație a glandelor sebacee. Alți autori au găsit, la nivelul orificiului pilosebaceu, cantități compacte de keratină, care ar împiedica eliminarea de sebum. Adolescenții cu dermatită atopică fac mai rar acnee.

Teoria sebopeniei este, probabil, cea mai apropiată de adevăr.

Scanned with OKEN Scanner

Datorită, probabil, unui deficit local al substanţelor care pot lega apa, se produce o pierdere transepidermică crescută de apă, fiind diminuată şi funcţia de barieră a epidermului.

Uscăciunea tegumentului se asociază cu o rezistenţă redusă la substanţele iritante, chiar la propria sudoare. Este diminuată puterea de neutalizare a alcalilor.

Sînt autori care au arătat că la pacienţi cu prurigo Besnier, cu toate că pielea este xerotică, secreţia sudorală nu este insuficientă, ci dimpotrivă ar fi vorba de o hiperhidroză şi retenţie sudorală însoţită de prurit. Retenţia de sudoare ar fi unul din mecanisme care provoacă leziunile de eczemă atopică în timpul verii la unii din pacienţii atopici. Astfel, Sulzberger şi Heinemann au demonstrat că secreţia de sudoare nu este redusă, există chiar o creştere a răspunsului sudoral la Mecholyl, dar eliminarea ei la suprafaţă este împiedicată.

S-au descris existenţa unor dopuri de keratină în porţiunea intracornoasă a ductului sudoripar, care ar împiedica eliminarea sudorii, cu aglomerarea ei intracanaliculară şi efracţia canalului; sudoarea ar produce în ţesuturi modificări ale permeabilităţii membranelor celulare şi desfacerea mucopolizaharidelor de proteinele de conjugare.

Sînt autori care cred că stratul cornos, insuficient imbibat de lipide, nu ar avea aviditate pentru sudoare, care nu mai este aspirată către suprafaţă, apărînd retenţia sudorală cu toate consecinţele ei.

Pe linia unei participări a glandelor sudoripare în patogenia eczemei atopice, vin şi unele constatări histopatologice din materialul studiat de noi. Astfel, în unele cazuri am întîlnit un edem important în jurul glomerulilor sudoripari, unii dintre ei fiind dislocaţi, cu membrana bazală deteriorată, cu pereţii glandulari edematiaţi şi cu infiltraţii de limfocite. Canalul excretor din porţiunea intradermică apare cu un contur şters, încadrat în procesul inflamator din vecinătate. În unele focare am găsit material mucinos PAS pozitiv, asemănător componentei mucopolizaharidelor secretate de glomeruli sudorali. Se remarcă o destrămare pînă la dispariţie a membranei bazale PAS pozitive, în focarele mari de exoseroză şi exocitoză.

Studiile noastre histopatologice, pe un lot de 30 de pacienţi, au evidenţiat ca o trăsătură particulară monotonia tabloului histopatologic cu un grad de inflamaţie redusă, caracteristic proceselor de eczemă atopică în contrast cu polimorfismul lezional din eczema vulgară.

B. *Anomalii vasculo-reactive.* Se constată o reactivitate vasculo-cutanată şi cardiacă atipică la variaţiile temperaturii mediului ambiant la aceşti pacienţi.

Într-adevăr mulţi cercetători au remarcat incidenţa ridicată a reacţiilor atipice, vasoconstrictive periferice la atopici, în comparaţie cu subiecţii normali.

Disreactivitatea vasculocutanată a atopicilor la stimulii fizici din mediul ambiant, insuficienţa mecanismelor lor de adaptare la modificările de temperatură, se explică prin faptul că vascularizaţia lor cutanată se dilată puţin şi lent într-o atmosferă caldă şi se contractă repede într-una rece. Aceste răspunsuri anormale ce au la bază o disfuncţie neurovegetativă cu predominanţă vagotonă, par a fi intens asociate cu iniţierea sau agravarea simptomelor cutanate sau chiar respiratorii. Desigur, corelată de acest dezechilibru este şi perturbarea ce se întîlneşte în mecanismul termoreglării.

Scanned with OKEN Scanner

Johnson și Winkelmann au întîlnit la copiii atopici o temperatură cutanată bazală mai scăzută și o răcire mai rapidă a degetelor de la mîini și picioare la expunerea într-o atmosferă rece.

Unii atopici prezintă o funcție cardiacă scăzută și o rezistență vasculară periferică crescută.

Numeroși autori au insistat asupra variațiilor reacțiilor pielii în funcție de starea vremii, de schimbările ei, a dependenței sale de sezon și mai ales de climat.

Și la noi numărul internărilor de bolnavi cu dermatită atopică este de 3—4 ori mai mare, în timpul lunilor friguroase, sfîrșit de toamnă și iarnă, decît în timpul lunilor de vară.

Diverși autori au căutat să clasifice corelația dintre complexul de factori bioclimatici (temperatură, umiditatea aerului, presiune, direcția vîntului) și starea obiectivă și subiectivă a organului cutanat al acestor suferinzi.

Borelli și colab. arată că pruritul, disreactivitatea vasculo-cutanată și erupția se agravează în perioadele cu cer acoperit, cu caracter ciclonal și se ameliorează, în perioada uscată și senină anticiclonică.

Factorii de microclimat (frigul, umiditatea, oscilațiile diverșilor factori climatici) acționează în sensul declanșării manifestărilor clinice direct pe fondul disreactivității, al dezechilibrului neurovegetativ vagoton.

În ce privește exacerbările estivale ale dermatitei atopice, ele ar putea fi în legătură cu creșterea transpirației și retenția de sudoare prin obstrucția orificiilor canalelor sudoripare stricturate și keratozice la acești bolnavi, sau la unii prin acțiunea radiațiilor U.V. solare.

În cercetările noastre am întîlnit și adolescenți și adulți la care distribuția manifestărilor cutanate și evoluția estivală sugerau rolul patogenic nespecific al luminii solare, la cei mai mulți testele sensibilității la U.V. fiind în limite normale.

În literatură, Hutchinson, Kreibich, Touraine, Müller, Stefanović semnalează asemenea cazuri cu antecedente de atopie influențată de lumină și considerate drept prurigo de vară.

Asemenea manifestări par a se încadra într-un sindrom distinct, caracterizat prin următoarele particularități:

1. Antecedente personale și familiale atopice.

2. Erupții pruriginoase papulo-vesiculare și de lichenificare predominente pe zonele expuse la lumină. Hiperemia solară scade la acești indivizi pragul pentru apariția pruritului, iar scărpinatul și frecarea consecutivă fac să apară erupția.

3. Debut deobicei în copilărie.

4. Teste de fotosensibilitate normale, care exclud diagnosticul de erupție polimorfă la lumină.

5. Probe pozitive pentru terenul atopic.

Problema care se pune pentru acești bolnavi este aceea de a ține seama de acest factor favorizant și declanșator în același timp, care constituie o contraindicație majoră a curelor heliomarine.

Am vrea să mai arătăm că toți dermatologii care au urmărit un număr mai mare de bolnavi cu dermatită atopică au observat ameliorări bruște la mulți dintre aceștia, în urma schimbării de loc și climă, frecvente remisiuni clinice complete, în urma curelor de altitudine sau heliomarine.

Scanned with OKEN Scanner

În privința corelației acestei afecțiuni cu factorii de climat, Odozze arată că această dermatoză este de 3 ori mai frecventă în climatul mai rece și umed din nordul Franței, față de climatul uscat și cald mediteranean din sud.

Dermografismul alb. În ce privește pacienții atopici, la majoritatea dintre ei, în locul eritemului și al reacției discret papuloase, apare la locul de apăsare, după 30 secunde, o linie albă de vasoconstricție, fără edem, care durează 5 minute.

Champion, pe 50 de eczeme atopice ale adultului, a întîlnit în 36 de cazuri reacții de dermografism alb pozitive.

Pe 105 bolnavi cu dermatită atopică în vîrsta de peste 5 ani, noi am întîlnit dermografism alb la 67% din bolnavi, iar sub vîrsta de 5 ani la 30% din cazurile testate, fapt explicabil prin tendința exsudativă a copiilor de vîrstă mai mică. Cei mai mulți autori socotesc acest răspuns ca fiind datorat vasoconstricției.

7.3.3.5. INVESTIGAȚII PRACTICATE ÎN DERMATITA ATOPICĂ

Testul de vasoconstricție cutanată cu esteri ai acidului nicotinic. Este cunoscut faptul că esterii acidului nicotinic în aplicații locale, la indivizi normali, au o acțiune asemănătoare cu aceea a histaminei, producînd în cîteva minute eritem centrifug, hipertermie locală, senzație de constricție. Reacția poate fi anormală prin exces, cu bulă sau arsuri sau prin inversiune, cu zonă paradoxală de vasoconstricție și albire, cum se poate întîlni frecvent la atopici. Deobicei, tegumentul bolnavilor cu eczemă constituțională nu reacționează de loc, foarte puțin sau paradoxal la derivații acidului nicotinic. Proba se poate efectua prin simpla atingere și frecare a pielii în regiunea deltoidiană cu substanța rubrefiantă, un derivat al acidului nicotinic. Duperrat a folosit Trafuril 5% (ester tetrafuric al acidului nicotinic), testul citindu-se după 10 minute.

Noi am utilizat deobicei Revulsin fie sub formă de soluție hidroalcoolică 3% de nicotinat de benzil, fie în aceeași concentrație sub formă de unguent, cu rezultate similare.

Duperrat și Collard, Illig și Colloway au întîlnit 85% de reacții anormale, vasoconstrictive în dermatita atopică și numai 15% reacții normale. La subiecții sănătoși, dimpotrivă, ei au constatat 90% reacții normale și 10% reacții anormale. Noi am întîlnit vasoconstricție cu absența reacției sau reacții minime în 75% din cazurile de dermatită atopică peste 5 ani în 45% în cazurile sub 5 ani. Acest fenomen, deși nu este strict specific pentru atopie, constituie prin frecvența sa, unul din testele caracteristice ale terenului atopic. El pledează pentru o diminuare a tonusului ortosimpatic al capilarelor cutanate, ce se evidențiază prin aceste reacții vasoconstrictive paradoxale.

Reacția la acetilcolină. Acetilcolina este un vasodilatator natural, care, aplicată în i.d.r. la bolnavi cu dermatită atopică, produce vasoconstricție paradoxală sau albire întîrziată, oarecum paralel cu reacțiile la derivații acidului nicotinic, la 70% dintre pacienții cu prurigo Besnier.

Solomon și Wentzel apreciază că acetilcolina poate produce vasoconstricție prin eliberarea stocurilor de norepinefrină în exces, din depozitele de la nivelul organului cutanat. Se consideră că albirea întîrziată și dermogra-

Scanned with OKEN Scanner

fismul alb sînt datorite hipersensibilizării crescute a capilarelor la catecolaminele tisulare, datorită dezechilibrului neurovegetativ și diminuării permanente sau episodice a tonusului ortosimpatic al acestor bolnavi.

Reacția la histamină. Peste 50% din pacienții cu prurigo Besnier nu prezintă o reacție eritematopapuloasă caracteristică la i.d.r. cu histamină, ci mai curînd o reacție discretă, cu absența eritemului sau nici un fel de modificare.

După Niezim, aceasta s-ar datora indirect tot eliberării de acetilcolină, care, la rîndul său, stimulează eliberarea de noradrenalină activă, neurohormon responsabil de albirea întîrziată și de celelalte fenomene vasomotorii patologice.

Reacția la serotonină relevă, de asemeni, lipsa sau o minimă vasodilatație periferică, evidențiind, același defect reactiv constituțional.

7.33.6. MODIFICĂRI ALE PERSONALITĂȚII LA ATOPICI

În forme grave de prurigo Besnier s-au constatat modificări remarcabile ale personalității și comportamentului acestor bolnavi, cărora le-au acordat atenție în special medicii psihiatri. Pacienții sînt anxioși, neliniștiți, uneori agresivi. Cercetători precum Stockes, Beerman, Ingram, au insistat asupra unui tip de personalitate caracteristică suferinzilor atopici. Acești autori au descris pacientul atopic ca un individ neobișnuit, cu „față de jucător de poker", impasibilă. Ei atribuie acestor bolnavi un profund sentiment de nesiguranță, de inferioritate, de agresivitate și egocentrism, cu o inteligență de obicei peste normal și o reactivitate de tipul „totul sau nimic".

Wittkover și Russel au fost principalii exponenți ai teoriei psihosomatice, concluziile lor fiind în esență similare cu cele ale autorilor amintiți mai sus. Ei arată că acești indivizi sînt, de obicei, egoiști, răzbunători, ostili, introvertiți, rareori oameni deschiși. Este fără îndoială adevărat că factorul psihic joacă un rol important în agravarea și întreținerea bolii. Este greu însă a susține că toți bolnavii atopici au o personalitate morbidă particulară, bine definită. În acest sens, Sulzberger opiniază că pacienții cu dermatită atopică nu au o personalitate caracteristică, și a observat că atunci cînd afecțiunea cutanată se remite, psihicul acestor bolnavi nu prezintă nimic deosebit.

La bolnavii studiați de noi, modificări evidente ale personalității și comportamentului s-au întîlnit foarte rar, în forme de purigo Besnier severe sau în atopii multiforme (eczemă, astm, migrenă, colon iritabil). Am remarcat la mulți dintre aceștia o stare de mare agitație și anxietate, o preocupare continuă pentru boala lor, ca și o suceptibilitate crescută; rareori am întîlnit manifestări de agresivitate. După părerea noastră, este greu de afirmat că factorii psihogeni au o pondere mare în geneza dermatitei atopice, dar fără îndoială că importanța lor nu trebuie ignorată și neglijată în cursul evoluției dermatitei atopice și mai ales în asigurarea unei bune îngrijiri a acestor pacienți cronici. Suferința lor trebuie să reprezinte pentru medic o preocupare continuă, plină de atenție și înțelegere, pentru realizarea unei colaborări optimiste și pline de încredere, în interesul bolnavului.

Este important ca pacientul și, dacă este vorba de copii, părinții acestora să se familiarizeze cu natura și evoluția bolii. Părinții tînărului pacient trebuie să fie informați că acești bolnavi au nevoie de afecțiune și protecție. Ei trebuie să înțeleagă că hiperexcitabilitatea și depresiunea, dorința de a

Scanned with OKEN Scanner

fi singuri, sînt consecinţe ale eredităţii lor epidermice particulare, că tulburările cutanate sînt agravate de dezvoltarea unor trăsături ale personalităţii acestor suferinzi.

7.3.3.7. MODIFICĂRI BIOLOGICE ÎN DERMATITA ATOPICĂ

În ce priveşte eozinofilia sanghină, ea este rar crescută şi nu constituie un test semnificativ.

Noi am întîlnit o eozinofilie de 6%—13%, şi chiar 25% la forme mai vechi şi întinse, dar la un număr destul de mic de pacienţi faţă de totalul bolnavilor investigaţi.

O probă serologică ce s-a folosit frecvent pentru investigarea terenului atopic a constituit-o cercetarea cu ajutorul testului de latexhistaminaglutinare, a puterii histaminopexice care este dispărută sau mult scăzută la atopici.

Uneori erupţia de eczemă atopică poate fi declanşată şi exacerbată în mod nespecific de menstre şi mai ales de graviditate.

7.3.3.8. CONSIDERAŢII ETIOPATOGENICE

După expunerea tabloului clinic al dermatitei atopice şi al variatelor manifestări morbide asociate, vom căuta să trecem în revistă principalele ipoteze etiopatogenice implicate în interpretarea acestor manifestări.

Cu toate că nu s-a reuşit pînă astăzi a se realiza o cunoaştere sigură a patogenezei acestui complex şi fascinant sindrom clinic, anomaliile imunologice, biochimice, farmacologice etc. ce le prezintă acest tip de pacienţi pot fi sistematizate în cadrul următoarelor ipoteze mai importante:

1) ipoteza atopiei cea dintîi formulată în timp, ce caută să explice aceasta prin mecanismul imunoalergic, este mai puţin acceptată astăzi; 2) teoria deficitului imunitar minor; 3) ipoteza blocajului endogen al beta-receptorilor adrenergici ca tulburare primară la nivel celular; 4) ipoteza unei dereglări generale a metabolismului mediatorilor vasoactivi.

Din păcate aceste achiziţii şi ipoteze moderne nu au adus clinicianului nici un progres important în terapia acestei boli.

Ipoteza atopică imunologică. Pe plan istoric, un moment important l-au reprezentat studiile lui Coca şi Cooke (1923), care au introdus şi termenul de „atopie“ (gr. atopos = ciudat, neobişnuit); sub această denumire, autorii mai sus citaţi grupau manifestările alergice, umorale, spontane, specific umane, ce apar pe fondul unei dispoziţii morbide familiale, frecvent asociate la acelaşi individ sau în aceeaşi familie.

Cele mai importante dintre aceste fenomene erau cele respiratorii: astmul şi rinita spasmodică la care s-au adăugat ulterior urticaria şi edemul Quincke, cu apariţie acută imediată şi datorite unei hipersensibilizări la alergenii de mediu cu slab potenţial antigenic. Dată fiind frecventa asociere a eczemei constituţionale cu manifestările atopice respiratorii Coca şi Sulzberger au denumit această afecţiune „dermatită atopică“, socotind că face parte din acelaşi grup, ca echivalent cutanat al manifestărilor respiratorii, sindrom care, în ansamblul său, are la bază mecanismul imunoalergic umoral reaginic. Potrivit acestei concepţii etiologice unitare, conflictul atopeni-anticorpi reaginici ar avea un rol esenţial şi în determinarea leziunilor din

Scanned with OKEN Scanner

dermatita atopică. Pe linia acestei concepții, ce a dominat mult timp interpretarea imunoalergică a dermatitei atopice, s-a evidențiat rolul trofalergenilor în eczema infantilă și s-a subliniat în același timp importanța crescîndă a atopenilor de mediu în dermatita atopică juvenilă și a adultului.

S-a muncit mult pentru studierea relațiilor dintre IgE și dermatita atopică. Ca rezultat, următoarele afirmații conțin o cantitate rezonabilă de adevăr pentru a susține aceste relații:

1. Există o relație directă între prezența unei dermatite acute severe și creșterea IgE în ser la mulți pacienți adulți.

2. Pacienții cu cele mai crescute nivele de IgE par să fie cei care combină astmul, febra de fîn și dermatita atopică.

3. S-a relevat un nivel crescut de IgE în piele, mastocite, și secreții, ca și limfocite B purtătoare de IgE crescute în sîngele periferic și în infiltratele cutanate. S-a remarcat, de asemeni, prezența IgE specifice prin teste cutanate intens pozitive de tip imediat ca și prin testul Rast pozitiv.

Se știe, de altfel, că mulți autori nu separă încă dermatita atopică ca mecanism patogenic de atopiile respiratorii (astm bronșic intrinsec, rinită).

Deși unii pacienți cu dermatită atopică, așa cum am arătat, pot avea IgE crescute, este greu să tragem concluzii asupra unei strînse legături cauzale între IgE și această dermatoză.

Creșterea IgE serice nu reprezintă un indicator adecvat al prezenței dermatitei atopice, hiper-IgE nefiind nici suficiente, nici necesare pentru diagnostic.

Dacă dermatita atopică ar fi datorită unei producții excesive de IgE, atunci ar trebui să fie întrunite următoarele criterii:

a) IgE ar trebui să fie capabile să producă modificări eczematoase precum produc manifestări urticariene.

b) IgE (fie clasa IgE, fie IgE specifice) ar trebui să fie crescute sau prezente la toți pacienții cu dermatită atopică.

c) Fluctuațiile IgE serice sau tisulare ar trebui să ducă la fluctuații paralele ale dermatitei atopice.

În contextul unor observații ca cele de mai sus, este dificil să considerăm IgE, ca factor cauzal direct, primordial, al dermatitei atopice. Astfel, expresia cutanată a acțiunii IgE este urticaria, în timp ce dermatita atopică este o reacție eczematoasă. De altfel, testele cutanate pozitive ce evidențiază prezența reaginelor sînt de tip imediat eritemato-edematoase, iar transferul pasiv al reaginelor în pielea persoanelor sănătoase induce, după expunerea la antigenele corespunzătoare, același tip de reacție urticariană.

Între 20—50% dintre pacienții cu dermatită atopică au nivele serice normale ale IgE. Unele studii au relevat că un număr semnificativ de pacienți care nu pot produce activ IgE (cei cu agamaglobulinemie rezultată din deficitul limfocitelor B) prezintă eczemă atopică.

Nivele extrem de ridicate s-au găsit la pacienții fără nici un fel de dermatită atopică sau istoric de atopie și la cei cu dermatoze buloase. Există variații importante ale IgE în serul indivizilor normali. Pe de altă parte, categoriile de subiecți cu cea mai mare incidență a dermatitei atopice (25—50%) sînt cele ce suferă de tulburări enzimatice ereditare (fenilcetonurie), sau de defecte epidermale ereditare (displazie anhidrotică epidermală).

Pacienții cu dermatită atopică demonstrează o corelație clinică foarte puțin convingătoare între expunerea la substanțe presupus alergizante (cu

Scanned with OKEN Scanner

teste intradermice de tip urticarian pozitive) şi o izbucnire a dermatitei atopice.

Invers, îndepărtarea antigenelor prezumptive duce rareori la o ameliorare clinică, iar cît priveşte hiposensibilizarea şi dieta par a fi ineficiente în stăpînirea bolii. Încă înainte ca cercetările amintite să fi adus toate aceste argumente, în timp a cîştigat din ce în ce mai mult teren ipoteza potrivit căreia mecanismul umoral reaginic are un rol secundar, neconcludent în dermatita atopică. Polisensibilizarea reaginică numai în mod accesoriu poate reprezenta una din multiplele cauze ale eczemei atopice, iar cazurile în care s-a putut stabili o concordanţă între rezultatele testelor cutanate şi evoluţia clinică sînt o excepţie, opinii împărtăşite de mulţi autori.

Obiecţiile aduse valorii testelor pozitive de tip imediat, frecvent asociate cu dermatita atopică, sînt următoarele:

a) frecvenţa unor reacţii pozitive la copii normali;

b) frecvenţa unor reacţii pozitive polivalente nespecifice, fără corelaţii cu istoricul clinic şi testele de provocare;

c) nu reflectă leziunile cutanate din prurigo Besnier;

d) nu se pot obţine leziuni tipice de prurigo Besnier după expunerea la inhalanţi sau alimente;

e) eliminarea alergenilor incriminaţi potrivit testelor pozitive nu este urmată de îmbunătăţirea stării clinice;

f) urticaria poate fi produsă prin transfer pasiv dar nu şi leziunile de dermatită atopică;

g) nu se obţin rezultate prin hiposensibilizare în dermatita atopică;

h) pruritul este primul simptom, plăcile de lichenificare sînt simptomul secund, fapt ce ne obligă a interpreta cu atenţie relaţia dintre prurit şi lichenificare.

Date fiind obiecţiile existente, unii autori consideră că fenomenul alergic, ce are la bază anticorpii reaginici şi se evidenţiază prin testele de tip imediat, pare a fi independent pe plan patogenic de mecanismul de apariţie a dermatitei atopice sau, în orice caz, numai asociat şi corelat cu aceasta.

În spiritul acestor vederi, contribuţii preţioase au adus cercetările lui Peterson şi colab. privind intervenţia mecanismului alergic de tip imunocelular într-o boală socotită ca tipică pentru alergia umorală reaginică. Studiind un lot însemnat de copii cu agamaglobulinemie congenitală legată de sex, ei au observat la aceştia o frecvenţă mare a eczemei diatezice, cu evoluţie asemănătoare cu cea a eczemei infantile a copiilor fără agamaglobulinemie. Testele cutanate efectuate la copiii agamaglobulinemici cu eczemă diatezică la o largă baterie de alergeni au fost negative, neevidenţiindu-se nici un fel de sensibilitate legată de prezenţa reaginelor. Cercetîndu-se capacitatea de sensibilizare faţă de diverşi antigeni a copiilor cu agamaglobulinemie cu sau fără eczemă, s-a constatat că ei pot dezvolta alergii de tip întîrziat.

Teoria deficitului imunitar minor. Deoarece dermatita atopică este o reacţie eczematoasă, era de aşteptat să se ia în considerare şi rolul limfocitelor T în această boală.

O serie de observaţii clinice au remarcat de mult existenţa insuficienţei imunităţii celulare a acestor pacienţi, de asemeni s-a relevat diminuarea pînă la anergie a reacţiilor cutanate de tip întîrziat ca şi scăderea capacităţii limfocitelor T *in vitro*, provenite de la aceşti bolnavi, de a fi stimulate de

Scanned with OKEN Scanner

mitogeneza policlonală. Aceste fapte au evidențiat clar existența unei deteriorări a funcției limfocitelor T la pacienții cu eczemă atopică.

Parisch și Champion sînt de părere că în dermatita atopică predomină o anomalie a funcției reglatoare a sistemului celulelor T și sugerează că este vorba de o slăbire a funcției de reglare și inhibitorii a sistemului celular T, care permite o activitate necontrolată atît a celulelor T care ajung la o activare endogenă (nealergică), inducînd dermatita atopică, cît și la o creștere a activității limfocitelor B, și prin aceasta la o biosinteză neinhibată a IgE specifice, răspunzătoare de atopiile umorale, datorită unui număr moderat de limfocite supresoare sau a activității lor limitate.

Legat de această ipoteză se ridică problema unui deficit tranzistoriu al IgA secretorii, de la suprafața mucoaselor, eventual și din sudoare, ce apare la sugarul atopic și care face ca antigenele pătrunse să nu fie pregătite pentru a fi rapid îndepărtate de macrofage. Cînd vin în contact cu celulele imunocompetente, se produce o sensibilizare rapidă. Astfel se explică una din caracteristicile majore ale atopicilor care constă în tendința lor de a dezvolta o hipersensibilizare umorală spontană la alergene slab imunogene (praf de casă, peri de animale etc.), la unele alimente și medicamente inofensive pentru neatopici, cu producerea în exces de anticorpi IgE, citofili, ce persistă la nivelul țesutului cîteva săptămîni și mediază majoritatea reacțiilor de tip anafilactic. În mod normal, IgA blochează antigenele la nivelul mucoaselor, facilitînd eliminarea lor odată cu descuamarea celulelor epiteliale, iar la nivelul intestinului prin fixarea lor pe substanțele ce se rezorb, împiedică inițierea unei alergii reaginice. La atopici, atît pătrunderea pînă în spațiile submucoasei a acestor antigene inofensive pentru normali, cît și stimularea sintezei de IgE se datorește unei deficiențe în recunoașterea acestor alergene potențiale și a insuficienței de formare a IgA care asigură printr-un baraj natural integritatea mucoaselor.

La copiii atopici, în primele luni de viață s-a constatat absența sau insuficiența IgA, iar la adulți există o corelație între producția excesivă de IgE și insuficiența de IgA. În lipsa protecției oferite de IgA, copiii respectivi sînt predispuși la alergie reaginică, atopenii pătrunzînd în organismul copilului și stimulînd sinteza de IgE.

Încă din 1970, s-a evidențiat prezența de plasmocite producătoare de IgE în țesutul limfoid al căilor respiratorii și în mucoasa gastrointestinală, sinteza locală de anticorpi IgE avînd un rol important în manifestările de la acest nivel. În tegument, sinteza de IgE pare să fie redusă, reaginele fixîndu-se la acest nivel în mod secundar datorită citofiliei lor. O serie de cercetători au efectuat studii în legătură cu concentrația serică a IgE relevînd posibilitatea de a prevedea apariția bolii atopice pe baza titrului seric al IgE la nou-născut, în timp ce alții au evidențiat titruri serice ridicate de IgE la pacienți cu dermatită atopică, fără să constate o corelație între aceste titruri și severitatea bolii.

Cunoscută fiind citofilia reaginelor, trebuie evidențiat că cei mai numeroși receptori pentru porțiunea Fc a IgE se găsesc la suprafața mastocitelor și bazofilelor. Cînd un antigen reacționează cu acești anticorpi se realizează punți de legătură între mai multe molecule IgE, survenind o modificare a conformației de suprafață a celulei, ce declanșează o serie de procese metabolice ce vor duce în cîteva minute la eliberarea histaminei și altor amine vasoactive, a unui factor eozinofilactic și la o activare a trombocitelor. Acești media-

Scanned with OKEN Scanner

tori determină vasodilatație, creșterea permeabilității, edem și prurit. Eliberarea de mediatori farmacologici de la nivelul mastocitelor poate fi declanșată de variați alți factori, printre care anticorpii anti-IgE, fracțiuni ale complementului activat, peptide bazice, enzime etc., factori care pot întreține procesul patologic și după îndepărtarea antigenelor.

În ce privește raporturile patogenice dintre mecanismele umorale reaginice și dermatita atopică, Champion și Parisch consideră că cele două manifestări sînt fenomene concomitente sau asociate, în interrelație, fără ca mecanismul atopeni-reagine să reprezinte perturbarea fundamentală determinantă a acestei dermatoze.

În sprijinul celor afirmate, am amintit deja numeroase fapte de observație și date investigative.

Pornind de la aceste concluzii privind rolul alergiei umorale și de la numeroasele observații clinice care indică faptul că dermatita atopică se asociază cu o depresiune moderată a imunității celulare și o insuficiență a sistemului limfocitosupresor T, s-a acordat o atenție mărită studiului acestor din urmă aspecte în patogenia dermatitei atopice. În acest fel se explică receptivitatea crescută a acestor pacienți față de unele virusuri (herpes simplex, vaccină, veruci vulgare, moluscum contagiosum, coxackie A-16), față de dermatofiți (rubrofiție) și de unii microbi, tendința redusă de a dezvolta sensibilitate de contact la DNCB sau reacții tardive minime la tricofitină, PPD etc. În sîngele periferic numărul limfocitelor este normal, proporția de limfocite B este păstrată, mare parte dintre ele fiind purtătoare de IgE și C_3, numărul limfocitelor T poate fi redus cu creșterea corespunzătoare a limfocitelor „nule" printr-un deficit de maturare a acestor celule.

Atopicii prezintă un răspuns eozinofilic mai ridicat la stres decît normalii, de asemeni o scădere a fagocitozei și chimotaxiei polinuclearelor și monocitelor.

În ansamblu, modificarile în chestiune ce se asociază cu dermatita atopică (nivel ridicat de IgE, imunitate celulară redusă etc.), relevă o tulburare a mecanismelor de control imunologic și în principal a celor inhibitorii. În aceste condiții are loc o activare endogenă (neantigenică) a limfocitelor T care vor elibera limfokine, substanțe care în mod normal nu se produc decît în cursul reacțiilor de hipersensibilizare întîrziată. Aceste limfokine vor determina modificările cutanate eczematoase. În același timp, activarea endogenă permanentă a limfocitelor T scade capacitatea lor de a răspunde în vivo la stimulii normali, iar in vitro la mitogeni. Defectul de reglare se manifestă și la nivelul limfocitelor B, care vor sintetiza, așa cum am mai arătat, neinhibate, o mare cantitate de IgE.

Pe linia unor deficiențe de reglare, de inhibiție și recunoaștere imună, pledează observațiile de eczemă atopică ce se acociază cu o serie de sindroame cu profunde dereglări imune (sindromul Wiscott-Aldrich, sindromul Job cu unele cazuri de aplazie timică ca și unele studii experimentale pe șoareci la care s-au evidențiat modificări asemănătoare cu absența sau scăderea marcată a limfocitelor T cu rol supresor în reglarea imună.

Am vrea să mai amintim că în acțiunea inhibitorie a activității imunocelulare in vivo și in vitro, a diminuării fagocitozei și chimiotaxiei polinuclearelor și monocitelor, s-a mai emis ipoteza rolului histaminei eliberate în cursul reacției anafilactice (Hill și colab., Rőcklin și colab.). Astfel, cercetîndu-se anomaliile imunitare ale acestor pacienți, s-a relevat că celulele mononucleate

Scanned with OKEN Scanner

ale atopicilor prezintă un deficit selectiv al funcției lor supresoare care poate fi evidențiat in vitro în prezența histaminei. Anomalia reglării imunitare este asociată cu reducerea numărului de receptori H_2 la nivelul limfocitelor și/sau monocitelor, fapt ce ar explica unele reacții anormale ce le prezintă acești bolnavi. Limfocitele atopicilor produc o cantitate redusă de factori supresori ai histaminei, cauza părînd a rezida în stimularea insuficientă a acestor celule de către histamină, dat fiind numărul mic de receptori H_2.

Achizițiile și ipotezele ce le-am expus, interesante și ingenioase, nu par însă suficient de satisfăcătoare pentru explicarea cuprinzătoare a fenomenelor atopice despre care A. de Weck arată că sînt mai complexe decît se credea pînă în prezent.

În scopul unei cît mai cuprinzătoare și adecvate explicații, în special a tulburărilor neurovegetative, ce se presupune că stau la baza unora din formele severe ale dermatitei atopice, Szentivanyi a elaborat încă din 1968 o ipoteză patogenică, potrivit căreia la baza fenomenelor în chestiunea stă o insuficiență a betareceptorilor adrenergici la nivel celular. Același autor consideră că atopicii trebuie să fie împărțiți în două categorii cu mecanisme etiopatogenice diferite: 1) cei caracterizați printr-o producție excesivă de IgE; 2) atopicii la care factorul constituțional esențial constă în blocarea endogenă a betareceptorilor la nivel celular.

În dermatita atopică este bine cunoscută disfuncția neurovegetativă, predominent vagotonă, disreactivitatea vasculo-cutanată la stimulii fizici din mediul ambiant ca și incapacitatea de adaptare a atopicilor la modificările de temperatură (frig, modificări de climat etc.), fenomene ce par a fi intim asociate în inițierea și agravarea simptomelor cutanate. De asemeni, se cunosc și răspunsurile vasculoperiferice anormale la stimulii mecanici și la o serie de agenți farmacologici. Ipoteza blocării endogene a betareceptorilor adrenergici la nivel celular ca defect primar în recepționarea și interpretarea impulsurilor vegetative și neuroumorale, s-a completat ulterior cu cea a unei dereglări generale a metabolismului mediatorilor vasoactivi, care se manifestă printr-o hipersensibilitate colinergică, cu modulare defectuoasă a limfocitelor, mastocitelor și leucocitelor bazofile și cu o continuă eliberare de histamină.

Modificările adrenergice și colinergice raportate par să apară în ordinea evenimentelor metabolice inițiate prin stimularea cu nucleotide ciclice. Investigații recente tind să demonstreze că AMP ciclic joacă rol de regulator central în eliberarea histaminei și SRSA de către complexele antigen-IgE. Mai mult decît atît, AMP ciclic joacă rol central și în interrelația celulelor T și B și în funcțiile efectoare ale celulelor T. Ca atare, putem presupune că dacă există un defect biochimic în dispoziția AMP ciclic sau a kinazelor sale mediatoare, atunci observațiile privind defectele imune și disfuncțiile adrenergice găsite la acești pacienți pot avea o explicație comună.

Este cunoscut că un mesager primar extracelular își transmite informația prin receptorii beta-adrenergici situați pe fața externă a membranelor unor celule, urmat de activarea adenilciclazei, enzimă situată pe fața internă a membranelor celulare, care scindează ATP și formează AMPc, mesager secund important în interiorul celulei.

Receptorii beta-adrenergici au situsuri stereochimice foarte specializate.

Scanned with OKEN Scanner

Tot o enzimă membranară, dar în cantitate mult mai mică, este guanilciclaza, care sintetizează GMPc (ac. guanosinmonofosforic ciclic) pe seama GPT. Activarea adenilciclazei de către stimulii adrenergici necesită GPT pe fața citoplasmatică a membranei și aprovizionarea situsurilor GPT cu nucleotidul consumat.

Pe plan biochimic, în dermatita atopică potrivit concepției lui Szentivanyi, este vorba de o insuficiență sau blocare a betareceptorilor adrenergici la nivel celular sau de un deficit de adenilcilază membranară, enzimă specifică și celulelor interesate în procesele imunologice (mastocite, bazofile, limfocite, polimorfonucleare).

Reacțiile cutanate și vasculare la factorii fizici și diverși agenți farmacologici în atopie sînt considerate ca manifestări ale predominenței efectelor colinergice și alfa-adrenergice la nivelul țesuturilor.

Este știut că agenții adrenergici (respectiv adrenalina în doze foarte mici) stimulînd adenilatciclaza mastocitară duc la creșterea AMPc, care fosforilează serinesteraza și inhibă eliminarea histaminei.

Invers, agenții colinergici și cei care acționează pe alfareceptori, scad AMP ciclic și stimulează eliberarea de mediatori biochimici. Blocarea betareceptorilor va înclina balanța în favoarea acestui mecanism și va duce la eliberarea de mediatori ai inflamației din mastocite și bazofile. Reed a vorbit de un factor seric neidentificat, inhibitor al adenilciclazei la atopici. Recent (1981), Venter, Fraser și Harrison au evidențiat, în serul acestor bolnavi, autoanticorpi cu specificitate pentru receptorii beta-adrenergici.

În cazul unei stimulări reduse a receptorilor beta-adrenergici, a perturbării și scăderii nivelului catecolaminelor, se va forma o cantitate insuficientă de acid adenosinmonofosforic ciclic intracelular, care nu își mai poate îndeplini corect rolul. În aceste condiții, stimulii din mediu nu vor mai fi transformați în semnale activatoare pentru o serie de enzime. Urmarea va fi o perturbare a funcționalității unor sisteme celulare, în sensul că nu se va mai exercita autocontrolul inhibitor normal, ci, dimpotrivă, unele funcții se vor hipertrofia. Astfel, de exemplu, sinteza ADN în celulele bazale ale epidermului crește, urmată de acantoză și celelalte modificări ale stratului cornos, se eliberează mediatori din mastocite, enzime lizozomale din granulocite și dezvoltarea unor proprietăți citotoxice la nivelul limfocitelor T.

În tulburările reacțiilor celulare în chestiune, în afara blocării betareceptorilor adrenergici membranari mai pot interveni deficite ale adenilciclazei, tulburări ale metabolismului acidului adenozin-monofosforic ciclic.

Studierea mecanismelor modulatoare ale acidului adenozin-monofosforic ciclic asupra limfocitelor T și B la atopici au relevat pînă în prezent trei efecte: a) creșterea sintezei anticorpilor IgE și eliberarea lor din limfocitele B.; b) o proliferare a limfocitelor prin creșterea numărului de mitoze; c) inhibarea maturării limfocitelor T. Aceste efecte de modulare defectuoasă corespund scăderii AMP ciclic intracelular și sînt considerate rezultatul unei blocări beta-adrenergice manifeste la nivelul acestor celule.

Observațiile experimentale privind granulocitele de la atopici evidențiază două defecte funcționale:

— dispariția funcției celulare normale de inhibare a eliberării de enzime, care, prezente în exces, vor determina procese inflamatorii tisulare;

Scanned with OKEN Scanner

— diminuarea capacității celulei de a elibera enzime în condițiile unei stimulări patogenice, de unde scăderea capacității de apărare a atopicior față de infecții microbiene și virale.

Betablocarea a putut fi evidențiată direct la nivelul limfocitelor circulante ale atopicilor, remarcîndu-se o reducere a adenilciclazei și a AMPc intracelular, fără a se putea obține o creștere a acestui nucleotid sub acțiunea substanțelor beta-adrenergice sau a inhibitorilor fosfodiesterazei.

Teoretic s-a mai pus problema că betablocarea receptorilor adrenergici de la nivelul neuronilor cutanați ar constitui o explicație pentru pragul redus al senzației de prurit.

Cercetarea și demonstrarea perturbărilor descrise în sistemele de mediatori la atopici în piele, limfocite, granulocite și celulele efectoare ale sistemului imun intreprinse de diverși autori pentru a lămuri mecanismele pruritului, ale erupției cutanate și ale altor modificări morbide, au dus la rezultate echivoce, insuficient de concludente.

Spre deosebire de părerile mai vechi (Sulzberger și al.) că transpirația este redusă la acești bolnavi, că ei nu pot transpira, alți autori au arătat că pielea afectată a bolnavilor cu dermatită atopică răspunde la stimulii termici, psihici și la efort printr-o transpirație mai abundentă decît pielea normală. S-a relevat o creștere a sensibilității și a secreției glandelor sudoripare la acetilcolină, sugerîndu-se că această modificare este similară celei produse prin blocaj parțial al receptorilor beta-adrenergici și că transpirația are rol important în producerea pruritului.

Și încercările terapeutice, ca de exemplu aplicarea topică de izoproterenol, amină predominent beta-adrenergică, nu determină nici o ameliorare. Încercări cu oarecare rezultate s-au făcut cu metilxantina, teofilina, inhibitori ai fosfodiesterazei și prin acest mecanism și ai metabolismului acidului adenozin-monofosforic ciclic, căci această enzimă inactivează prin hidroliză nucleotidul.

Glucocorticozii acționează cel mai eficient asupra defectelor celulare ale pacienților cu dermatită atopică, se pare prin redresarea funcției receptorilor beta-adrenergici, restaurînd receptivitatea limfocitelor la acțiunea izoprenalinei, probabil prin transformarea alfa-receptorilor în beta-receptori.

Ipoteza beta-blocării receptorilor adrenergici este susținută de unele date de cercetare, neconfirmată de altele.

Se presupune că în cazurile severe de dermatită atopică intervine betablocarea urmată de scăderea AMPc la nivelul limfocitelor și de funcționarea lor defectuoasă. Formele ușoare ar avea la bază alte cauze, iar tulburările prezentate de celulele imunocompetente ar putea fi determinate secundar de mediatori eliberați, cum sînt prostaglandinele, factorii chimiotactici sau histamina.

Teoria dereglării generale a mediatorilor vasoactivi. În legătură cu aceasta, se pot lua în discuție trei modificări fiziopatologice ce se întîlnesc la atopici: 1) hipersensibilitatea colinergică; 2) capacitatea crescută de a elibera continuu histamină; 3) reglarea defectuoasă a răspunsurilor imunocelulare ca urmare a concentrației histaminei serice și tisulare.

1. *Hipersensibilitatea colinergică.* Scott a notat niveluri crescute ale acetilcolinei în pielea subiecților cu dermatită atopică. Acest vasodilatator injectat în pielea atopică produce paradoxal vasoconstricție, o zonă albită după 2—3 minute, ce persistă pînă la 30'. In vitro, la celulele recoltate de la

Scanned with OKEN Scanner

atopici și incubate cu metilcolin s-a putut constata o receptivitate crescută față de această amină la limfocite prin creșterea concentrației intracelulare a guanozin-monofosfatului ciclic, iar în cazul mastocitelor și bazofilelor prin eliberarea crescută de histamină. Gradul de sensibilizare a mastocitelor crește paralel cu concentrația IgE serică. Ipoteza nu este unanim acceptată. Dacă s-ar verifica și confirma întru totul acțiunea impulsurilor colinergice asupra limfocitelor, mastocitelor și bazofilelor, hiperreceptivitatea colinergică ar putea constitui o explicație plauzibilă pentru cazurile de dermatită atopică influențată de stresuri psihice.

2. Indiferent de valabilitatea ipotezei hipersensibilității colinergice, s-a putut constata că mastocitele și bazofilele atopicilor au capacitatea de a elibera histamina în cantitate mai mare decît ale indivizilor normali sub acțiunea a diverși stimuli și independent de gradul de sensibilizare, respectiv de numărul de molecule IgE de pe suprafața lor. Eliberarea de histamină din mastocitele sensibilizate, se realizează pe trei căi: cea a hiperreceptivității colinergice; sub influența unor stimuli neimunologici (ex. medicamente) și prin anafilatoxina C_3A și C_5A în cazul activării directe a complementului de către o glicoproteină rezultată din metabolismul intern, anomalie proprie atopicilor. Extractele alergice care conțin glicoproteine prezintă această capacitate nespecifică de a activa complementul, fiind denumite atopene.

3. Pe baza concentrației serice și tisulare ridicate a histaminei, se poate explica și receptivitatea crescută a tegumentului atopicilor față de unele infecții virale și de altă natură, cunoscut fiind rolul reglator al aminei în chestiune asupra răspunsurilor imunocelulare.

Histamina poate inhiba proprietățile chimiotactice și limitează fagocitoza polinuclearelor. Inhibă, de asemeni, reacțiile de tip întîrziat, ceea ce poate explica observațiile clinice și experimentale privind capacitatea mai redusă a atopicilor de a dezvolta sensibilizări de contact chiar la eczematogeni puternici precum DNCB etc.

Pe de altă parte, producerea de prostaglandină F_2 de către monocitele atopicilor este de 10 ori mai redusă decît la normali, probabil din cauza perturbării metabolismului acidului arahidonic. Or, prostaglandinele au rol important în reglarea funcțiilor limfocitare ca inhibitori fiziologici.

Fiecare din ipotezele expuse au partea lor de adevăr, totuși nici una din ele nu a putut cuprinde mecanismul complex ce stă la baza detmatitei atopice încît ne asociem părerii mai vechi a lui Hill, că în această dermatoză ar putea interveni un factor încă necunoscut.

Dermatita atopică este o dermatoză dispoziționlală multifactorială.

Dispoziția genetică se moștenește atît de la mamă cît și de la tată. Transmiterea are o pondere cu atît mai mare cu cît istoricul familial este mai încărcat, fapt în directă legătură cu ascendența morbidă bi- sau unilaterală.

Studiind corelația dintre preponderența ascendenței morbide și precocitatea fenomenelor atopice la descendenți, Cooke și Van der Veer arată că atopia tinde să apară astfel:

a) înaintea vîrstei de 10 ani, la pacienții cu antecedente familiale bilaterale de atopie;

b) la pubertate, la cei cu antecedente familiale unilaterale;

c) în decada a treia a vieții la cei cu antecedente familiale negative;

Aceeași autori arată, pe baza calculelor statistice, că devin în ultimă instanță atopici:

Scanned with OKEN Scanner

a) 67,5% din indivizii cu ereditare bilaterală;
b) 60% din cei cu ereditare unilaterală;
c) 38,6% din cei cu istorie familială negativă.

Referindu-se strict la dermatita atopică, Goertler și Schnyder remarcă faptul că într-o familie dacă un copil suferă de eczemă atopică și un părinte este atopic, probabilitatea pentru ceilalți copii de a deveni atopici este de 25—30%.

Riscul de a dezvolta o dermatită atopică pentru cei fără antecedente familiale se reduce la 7,6—9%.

Una dintre metodele investigative de valoare pentru studiul ponderii factorului ereditar în atopie este aceea a cercetării cuplurilor de gemeni cu manifestări atopice. Cercetările lui Nierman pe 30 de perechi de gemeni dau un coeficient de 83,3% la monozigoți și de 27,8% la dizigoți cu dermatită atopică, date care pledează în favoarea factorului ereditar cu eczema atopică.

Shermann, ca și mulți alți autori, socotesc că susceptibilitatea la atopie este determinată de o singură pereche de gene și că manifestările atopice apar atît la homozigoți cît și la un anumit procent de heterozigoți. Gradul de penetranță al factorului atopic la heterozigoți variază, după Schwartz și Van Arsdel, între 20—45%.

Pe de altă parte, Gedda arată că există o ereditate de fond, care corespunde diatezei dispoziției atopice și o ereditate de organ, de tip reactiv (plămîn, piele etc.) care se suprapune primei. În transmiterea ereditară a manifestărilor atopice, ar fi vorba de o polimerie condiționată, în care nu se folosește un singur genotip polimeric, ci mai multe, care se condiționează și acționează oarecum ierarhic. Dacă nu se fenotipizează primul (cel diatezic), secundul (genotipul de organ) nu poate să funcționeze.

Modul obișnuit, cel mai frecvent, de a se manifesta, al acestor stări morbide este cel izolat neasociat.

În baza unor studii asupra a numeroase pedigree-uri atopice dermatita atopică se poate transmite în două modalități. Astfel, există pedigree-uri monomorfe din punct de vedere clinic, membrii afectați ai unei familii putînd suferi numai de eczemă sau numai de urticarie etc.

Situațiile în care o singură și aceeași manifestare caracterizează un întreg pedigree, sînt rare, dar au fost semnalate în literatură.

În condițiile unui pedigree monomorf cu eczemă atopică, Schnyder și Stork arată că cel mai adesea este vorba de o transmitere ereditară cu dominanță neregulată și penetranță incompletă de 24%. Aceasta înseamnă că fiecare al 4-lea purtător de gene morbide se îmbolnăvește de eczemă constituțională.

Atopia familială polimorfă este o eventualitate mai des întîlnită. În asemenea situație, predispoziția atopică se traduce prin tulburări variate, eczemă, astm, rinită, urticarie, edem Quincke, migrenă etc. Aceste manifestări polimorfe pot apărea atît pe plan familial cît și pe plan individual, bolnavul putînd fi afectat de una sau mai multe asemenea forme clinice. Se întîmplă frecvent ca una din manifestările clinice să domine tabloul morbid familial sau individual. Asemenea pedigree-uri multiforme sînt condiționate de o ereditate poligenică mai încărcată, care favorizează un mai mare polimorfism clinic și o tendință mai mare spre polisensibilizare. În asemenea pedigree-uri, pentru astm și rinite spasmodice, Schnyder admite o transmitere ereditară cu penetranță de 54%, adică aproximativ fiecare al 2-lea purtător de genă atopică se poate îmbolnăvi de astm sau rinită spasmodică.

Scanned with OKEN Scanner

Complexul rinită atopică — astm bronșoc — dermatită atopică se compune din trei boli. De comun acord cu Schnyder, noi considerăm că există gene morbide deosebite pentru fiecare din aceste manifestări, care se comportă frecvent adițional una față de alta.

7.3.3.9. PROFILAXIA ȘI TRATAMENTUL DERMATITEI ATOPICE

Problema profilaxiei manifestărilor atopice cutanate se pune, din punct de vedere teoretic și practic, pe două planuri: genetic și individual.

Pe calea sfatului genetic se va căuta să se evite căsătoriile dintre atopici, cunoscîndu-se riscurile transmiterii prin ambele linii ereditare.

Pe plan individual este nevoie de o urmărire și îngrijire continuă, de lungă durată, a acestor suferinzi.

Date fiind particularitățile neuropsihice ale acestor bolnavi, se impune cu necesitate realizarea unei cooperări pline de încredere și optimism între medic, bolnav și familia acestuia, pentru a asigura respectarea unor reguli simple profilactice și igieno-dietetice care constituie poate cea mai importantă măsură de tratament.

Măsurile preventive sînt utile pe mai multe planuri: ele trebuie să fie direct orientate în funcție de factorii etiopatogenici probabili sau de certitudine care intervin în fiecare caz în parte.

Mulți pediatri alergologi consideră utilă eliminarea anumitor alimente (lapte, ouă, carne, citrice, roșii, ciocolată). Nu există însă dovezi solide în legătură cu rolul lor în eczema atopică, testele cutanate de tip imediat nefiind concludente. Rolul alimentelor respective poate fi depistat printr-o dietă de eliminare.

În eczema infantilă, un regim dietetic foarte restrictiv este nociv și inutil, chiar atunci cînd există prezumții mari asupra rolului sensibilizant al laptelui. Acesta nu se va putea suprima complet, neputîndu-se asigura aportul proteic necesar nou-născutului cu alte alimente. Se va evita supraalimentația, eczema diatezică fiind frecventă la sugarii bine hrăniți. La atopicii adulți, stimulentele precum cafeaua și ceaiul, vasodilatatoarele, cum sînt alcoolul și vitaminele care conțin acid nicotinic, pot provoca prurit și se recomandă a fi evitate.

Odată cu înaintarea în vîrstă, copiii încep să prezinte teste cutanate pozitive la pneumalergene (praf de casă, lînă, păr, pene), incriminați mai ales în apariția atopiilor respiratorii. În acest scop se recomandă ca pacienții cu dermatită atopică asociată cu astm și rinită să trăiască într-un mediu lipsit de praf și să evite pe cît posibil pneumalergenele incriminate. Camerele trebuie bine aerisite, în condiții de microclimat în limitele zonei de confort. Trebuie înlăturați cîinii, pisicile, păsările etc. La atopici se va evita administrarea unor antibiotice ca: penicilina, streptomicina, a unor seruri sau a unor vaccinuri preparate pe ou, pentru a preveni reacțiile anafilactice. Vor fi evitate vaccinarea antivariolică a copiilor cu eczemă diatezică și contactul cu adulții care prezintă herpes simplu.

Măsuri generale profilactice. Pacienții trebuie sfătuiți să evite factorii cu rol agravant asupra bolii precum: expunerea la vînt și frig, exercițiile fizice intense, căldura excesivă, îmbrăcămintea din material aspru sau fibre sintetice (lînă, nylon), băile prea frecvente. Climatul cel mai favorabil îngrijirii dermatitei atopice este cel uscat și cald. Orice schimbare de mediu produce

Scanned with OKEN Scanner

adesea o remisiune neașteptată, dar reîntoarcerea este urmată, nu rareori, de recădere. Internări de scurtă durată sînt adesea eficace ducînd la ameliorări chiar în lipsa tratamentului datorită schimbării temporare a mediului și a factorilor emoționali, cu întreruperea cercului vicios prurit-scărpinat.

Tegumentul trebuie păstrat umed și suplu, evitîndu-se factorii care favorizează xeroze (îmbăierea excesivă). Se poate utiliza un săpun blînd neiritant sau ulei de baie. Pe linia profilaxiei neuropsihice a agravării dermatitei atopice, trebuie înlăturate orice cauze de tensiune nervoasă.

Reducerea anxietății, a preocupării continue de propria boală trebuie să stea în atenția medicului curant, care trebuie să inspire bolnavului încredere și optimism, să-i stimuleze curajul în fața vieții. Stabilitatea emoțională în mediu calm și optimist evită reacțiile exagerate cu implicații profund negative asupra bolii.

Tratament. Dermatita atopică este una din afecțiunile cutanate cel mai dificil de tratat, datorită persistenței sale și puternicei tendințe la recidive și extindere a erupției, la asocieri frecvente cu manifestări respiratorii etc. Deși nici o formulă terapeutică nu este general valabilă, există proceduri terapeutice care, aplicate cu competență, cu răbdare și încredere, adaptate în funcție de fiecare situație particulară, de stadiul evolutiv al bolii, permit nu numai ameliorări, dispariția pruritului și vindecarea clinică a erupției pe perioade lungi de timp, dar și o evoluție favorabilă de durată, la majoritatea pacienților.

Tratamentul trebuie să fie lipsit de agresivitate și cît mai simplu.

Tratamentul general este folosit de obicei în cazurile mai dificile.

Hiposensibilizarea specifică își poate găsi indicația, îndeosebi, în sindroamele dermato-respiratorii cu sensibilizări la pneumalergene ubicuitare (praf de casă, peri etc.), care nu pot fi înlăturate din mediul ambiant. Prin această metodă s-ar induce biosinteza de anticorpi IgG, blocanți ai IgE și s-ar stimula și limfocitele deficiente ce intervin în patogenia dermatitei atopice. Unii autori susțin că această metodă ar acționa psihoterapic. S-a mai relevat că hiposensibilizarea specifică intensă și prelungită ar acționa favorabil prin epuizarea clonelor anticorpoformatoare. Mulți alergologi și dermatologi nu acordă însă credit prea mare acestei metode cu rezultate inconstante în dermatita atopică și nu recomandă utilizarea ei, opinie ce o împărtășim și noi. Utilizarea Levamisolului ca imunomodulator este fără eficiență clinică.

Corticoterapia sistemică trebuie rezervată pentru cazurile cu erupție intensă, generalizată, cu exsudație puternică, violentă, pentru a scurta un puseu ce se prelungește, pentru a calma un prurit feroce pe o lichenificare întinsă. Metoda nu poate constitui un tratament de fond al acestei afecțiuni cronice, cu evoluție prelungită. Trebuie știut că după această terapie morbistatică, ce aduce însemnate ameliorări, se poate instala, nu rareori, o recădere mai severă. Curele utilizate la nevoie trebuie să fie scurte, de 10—15 zile, bine conduse, nu prea intense, 20—40—60 mg Prednison la început, cu scădere progresivă. În cazul folosirii de corticoizi cu acțiune scurtă se poate recomanda administrarea unei doze unice la două zile, dimineața după prima masă, care crează condiții și pentru producerea endogenă de corticoizi.

Preparatele retard injectabile pot permite o doză totală mai redusă și sînt mai ușor de controlat. Dintre acestea amintim: Kenalog, Aristocort parenteral, Metilprednison, Solu-Medrol și Betametazone (Celestone,).

Scanned with OKEN Scanner

În curele prelungite trebuie avută în vedere și posibilitatea apariției unor efecte secundare: întîrzierea în creștere (la copii), etc.

Terapia cu antihistaminice, antipruriginoase și sedative. Antihistaminicele suprimă adesea pruritul, ușurează anxietatea și permit somnul. Aceste medicamente sînt îndeosebi utile în tratamentul sugarilor și copiilor cu erupții intense sau foarte pruriginoase. Doza este crescută treptat pînă la atingerea unui nivel eficace. În cazuri acute se administrează continuu. De cele mai multe ori, preparatul de elecție este Hidroxizinul. Acesta se dă în doze de 25—50 mg × 4 ori pe zi, fiind un antipruriginos excelent și un tranchilizant blînd, cu efect antihistaminic, antipruriginos și antiserotonic. Se poate folosi Peritolul sau Periactinul (Ciproheptadin) care are și o acțiune anabolizantă. Alte antihistaminice actuale ce pot fi folosite cu bune rezultate sînt: Tavegylul, Clorfenoxamina și Fenistilul. Antihistaminicele de tip fenotiazinic, precum Romerganul, prin efectele lor sedative și hipnotice, sînt utile pentru diminuarea pruritului în cazurile severe. Cu foarte bune rezultate se folosește Zaditenul (Ketotifen), care blochează eliberarea histaminei, util în asocierile dermatici atopice cu rinita.

Dintre sedative și hipnotice, barbituricele produc o sedare superficială; cloralhidratul în doze de 0,5—1 g determină un somn calm, neîntrerupt; asprina în doze de 0,3—0,6 g × 4 ori pe zi are un efect de creștere a pragului pruritului.

Tranchilizantele, chiar cele minore, pot fi utile cînd anxietatea pare să fie un factor agravant al bolii. Se pot recomanda Clordelazin, Meprobamat, Diazepam. Un medicament încercat în cazurile rezistente, cu o puternică acțiune antipruriginoasă, este guanetidina (Ismelin). Are efecte secundare (hipotensiune ortostatică etc.), care împiedică utilizarea la hipotensivi.

Antibioterapia generală trebuie folosită numai în cazurile în care este necesară, pentru reducerea infecției secundare, și administrată cu mare prudență, avînd în vedere că acești bolnavi au un mare potențial de sensibilizare la antibiotice. Nu se recomandă Penicilina și Streptomicina parenteral, dată fiind capacitatea lor mare de a determina manifestări alergice umorale grave la atopici.

Dintre medicamentele de modificare a terenului, amintim histaminoglobulina și alergoglobulina cu putere histamino-protectoare.

Climatoterapia. S-au remarcat remisiuni complete și rapide, de durată, uneori rezultate excelente după cure la mare sau la munte (în stațiuni însorite și puțin umede), la bolnavi rezistenți la alte terapii. Factorii climatici pot interveni prin cvasi-normalizarea funcționalității neurovegetative, printr-o creștere hormonală a substanțelor „cortison-like", prin reechilibrarea psihică etc. Sînt contraindicați pentru curele heliomarine pacienții cu prurigo Hutchinson și cei cu sensibilitate la lumină.

Diverși cercetători au arătat că bolnavii atopici, care au petrecut mai mulți ani la odihnă și îngrijire în munți, alternînd această ședere cu cure la mare, nu au avut în cursul acestor lungi perioade nici un fel de manifestări atopice.

Climatoterapia dermatitei atopice a constituit o preocupare de prim ordin în special pentru dermatologii germani: Marchionini, Linzer etc. Rezultate remarcabile au obținut și elvețienii. Ani de-a rîndul am avut și noi posibilitatea de a urmări un însemnat număr de bolnavi cu dermatită atopică, trimiși la cure heliomarine. Rezultatele au fost excelente în peste 75% din

Scanned with OKEN Scanner

cazuri, cu dispariția completă a erupției pe perioade de 5—6 luni în special după cure mai prelungite.

Tratamentul local are un rol foarte important în toate etapele evolutive ale dermatitei atopice. Trebuie să fie blînd și adaptat simptomatologiei clinice. Se recomandă băi călduțe, nu prea frecvente, cu amidon, uneori cu TAR sau diferite uleiuri de baie pentru ușurarea temporară a pruritului și rehidratarea tegumentului. Cînd xeroza este pronunțată, este utilă hidratarea stratului cornos prin dușuri scurte, călduțe, urmate de aplicarea unei emulsii de apă în ulei, cînd pielea este încă umedă.

Medicația topică cu unguente și loțiuni este mai bine tolerată dacă pielea se umezește înainte de aplicarea ei.

În faza exsudativă a eczemei, tratamentul constă în pansamente umede repetate de mai multe ori pe zi cu Burow, borax, acid boric. Cînd sînt interesate zone reduse de tegument se pot aplica pulverizații cu Bioxiteracor, Fluocinolon Spray.

Steroizii în aplicații topice. Dermatocorticoizii au o indicație majoră în dermatita atopică. În formele localizate aceste aplicații topice reprezintă tratamentul de elecție. Cele mai eficace sînt preparatele fluorinate (Celestodermul, Metosynul, Topsynul, Lidexul, Dermoxinul). Se vor aplica cantități mici de 2 ori pe zi. Cînd dermatocorticoidul este bine tolerat, preparatele se pot aplica pe zone mici sub pansamente ocluzive de celofan, asigurîndu-se astfel o mai mare pătrundere a medicamentelor și o economie de unguent. Rezultatele sînt excelente, dar trebuie știut că această metodă în aplicații pe suprafețe întinse, prin absorbția unei cantități mari de corticoid, poate determina efecte secundare sistemice. Se va începe tratamentul cu un dermatocorticoid fluorinat ce are acțiune mai puternică și rapidă. În terapia de întreținere este mai indicat unguent cu Hidrocortizon acetat 1% sau Locoid (Palmitat de Hidrocortizon) sau cu un dermatocorticoid fluorinat în concentrație mai mică. În leziunile mai vechi, circumscrise, se pot obține rezultate și cu injecții locale cu Hidrocortizon acetat. La copiii mici cu eczemă diatezică este bine a se da numai dermatocorticoizi nefluorinați precum Hidrocortizon acetat unguent și cu rezultate mai bune Locoid unguent, care nu produc atrofie.

Unguentele cu dermatocorticoizi constituie terapia topică cea mai indicată în formele cronice de dermatită atopică.

Preparatele ce au ca substanțe active reductoare TAR-ul, ihtiolul, sînt și ele utile în dermatita atopică cu lichenificare, putîndu-se utiliza alternativ cu dermatocorticoizi sau în combinație.

În formele ihtioziforme foarte bine venit este unguentul cu vitamină A 0,3%. În formele uscate cu prurit persistent, intens, se pot aplica emulsii, creme emoliente cu menthol 0,25—0,50%, camfor 0,50—1%. Nu se recomandă aplicarea topică de antihistaminice și anestezice din cauza potențialului lor sensibilizant.

Cremele hidrofile previn uscarea pielii și aduc însemnate ameliorări prin efectul hidratant.

Agenți antibacterieni în aplicații topice. Locacortenul vioform este un topic antiinflamator și activ în același timp pe agenții microbieni și pe Candida albicans. În folosirea topicelor cu antibiotice trebuie avut în vedere potențialul lor sensibilizant ce poate agrava eczema.

Scanned with OKEN Scanner

În ce privește fizioterapia, în anii din urmă s-a preconizat PUVA-terapia cu care s-au obținut, în unele cazuri, rezultate bune, dar desigur mult mai bine venită și cu rezultate foarte bune este climatoterapia heliomarină. Roentgenterapia va fi rezervată cazurilor cronice extreme, cu toate precauțiunile necesare și pe suprafețe limitate.

Unele medicații noi ca Solbutamolul, Terbutalina și-au dovedit o utilitate deosebită în manifestările atopice respiratorii. Cu bune rezultate s-a folosit, în anii din urmă, Cromoglicatul de Natriu, *per os* care a influențat favorabil nu numai atopiile respiratorii, dar s-a dovedit foarte util și în dermatitele atopice. În aceste din urmă manifestări s-au încercat și aplicații topice cu Cromoglicat de sodiu 10%; de asemenea s-au utilizat topice cu Cofeină etc.

BIBLIOGRAFIE

ACHTEN C., DUPERRAT B. — Les dermatitis atopiques, *Lille méd.*, 1965, 10, 959.

BAER R. L. — Conference on infantile Eczema. Definitions and Concepts, *J. Pediat.*, 1965, 11, 66, 154.

BALTISSELLI F., BLAMOUTIER J. — Le syndrome dermato-respiratoire en allergie, *Gaz. méd. ofr.*, 1966, 2, 25.

BARNESTON R. S., BENTON E. C. — Early, dual and Late Reactions to Foods in Atopic Dermatitis. Abstracts of Papers of the XIIth International Congress of Allergology and Clinical Immunology, Washington D. C., 1985, October 20—25, *Annals of Allergy* 1985, 55, 2, 241.

BASSET A., DUPRE A. — Aspects morphologiques atypiques de l'eczema atopique. Abstracts of Papers of the XIIth International Congress of Allergology and Clinical Immunology, Washington D. C. 1985, October 20—25, *Annals of Allergy*, 1985, 55, 2, 241.

BASSET A., FOUSSEREAU J., LEVY J. F., ZIMMER J. — Eczema constitutionel. Quelques réflexions à propos de 33 malades hispitalisés. *Rev. méd.*, Paris, suppl., Ian. 1966.

BENSKENS K., KESTELYN S. — Contribution to the Study of Besnier's Prurigo, *Arch. belges Derm.*, 1965, 21, 13.

BRAUN FALCO O., RING J. — Zur Therapie der atopischen Ekzemas, *Hautarzt*, 1984, 35, 447.

COLȚOIU A. — Contribuții la studiul dermatitei atopice, Teză de doctorat, 1969.

COLȚOIU A. — Dermatoze dispoziționale, Edit. med., Buc., 1973.

CRAPS L. — Le prurigo Besnier — Données recentes, *Presse méd.*, 1960, 20, 915.

GATE J. — A propos de dermatitis atopiques, Dermatologica, Basel, 1957, 115, 223.

GAUMONT E. — Quelques réflexions sur le prurigo Besnier, *Laval méd.*, 1960, 29, 3.

GEDDA L. — Constitution and Allergic phenomena, Trans. *Int. Coll. Aller. Simp.*, Rome, 1959, *Int. Arch. Allergy*, 1961, 18, 100.

HALE R., COWLEY L. P., HALMAN J. G., MIHERD B. — Radioimmunelectrophoretic Studies of Antigen — binding Capacity of Atopic Sera, *Ann. Alergy*, 1967, 25, 88.

NANSEN K., WERNER M. — Traité d'allergie clinique, Georg Thieme, Stuttgart, 1967.

HORAN J. D. — Atopic Dermatitis, *Canad. med., Ass. J.*, 1963, 88, 43.

INGRAM I. T. — Besnier Prurigo. An Ectodermal Defect, *Brit. J. Derm.*, 1963, 67, 43.

INGRAM I. T. — Eczema, Practitioner, 1964, 192, 597.

JOHNSON I. A. — Cutaneous Vascular Reactivity in Atopic Children, *Arch. Derm.*, 1963, 92, 621.

KAREL I., MYSKO V., KVICOLOVA I. — Modificări oftalmologice în dermatita atopică, *Acta derm.* (Kyoto), 1963, 54, 58.

KIMISHIBE ISHIKAZA — Izotype — Specific Regulation of the IgE Response: Possible Disturbance in Regulatory Mechanisme in Atopic Patiente, Proceedings of the XVI-th *Inter. Congr. of Derm.*, Tokyo, 1982.

LEMARCHAND D., VENENCIE F., PRIGENT F. CIRALTE J. — Traitement de l'éczema, *Rev. Prat.*, Paris, 1984, 34, 2407.

LISCHKO G. — Atopische Dermatitis, *Der Deut. Derm.*, 1982, 10, 106—166.

Scanned with OKEN Scanner

MARCHIONINI A. — Le rôle des facteurs constitutionels ambiants et climatiques dans les neurodermites, III-ème Congr. Int. Allergie, Paris, 1958.
ODDOZE L. — Remarques étiologiques sur le prurigo de Besnier, *Bull. Derm. Syph.*, 1968, 229.
PELIKAN M. P., PELIKAN Z. — The role of foods in atopic eczema, Abstracts of Papers of the XII-th Intern. Congr. of Allergy and Clin. Immunol., Washington D.C., 1985, October 20—25, *Ann. of Allergy*, 1985, 55, 2, 241.
PETERSON R.Q. — The Pathogenesis of Immune Reactions, *Ann. Allergy*, 1964, 39, 703.
RAJKA G. — Atopic Dermatitis, 381—384, Proceedings of the XVI-th Intern. Congr. of Derm., Tokyo, 1982.
ROSTENBERG L. — Psychosomatic Concepts in Atopic Dermatitis, *Arch. Derm.*, 1969. 6, 692.
SCHERMANN W. B. — Non-Immunologic Factors in Allergic Disease, *Canad. med. Ass. J.*, 1965, 2, 51.
SCHNYDER V. W. — Uber die Bedeutung der Allergie fur die Genese von Asthma und Neurodermitis auf Grund genetischer Untersuchungen, *Schweiz. med. Wschrft*, 1962, 92, 1.
SOLOMON M. L., SEERMAN H. — Atopic Dermatitis, *Amer. J. med. Sci.*, 1966, 252, 478.
SONNICHSEN K. — Atopischer (endogenes) Ekzema Theorien zur Pathogenese, *Der Deutsche Derm.*, 1982, 10, 1035—1055.
STORCK H., HAIM E. — Circulatory and Neurovegetative Changes in Atopic and Eczematous Patients, *Schweiz. med. Wschrift.*, 1962, 92, 162.
WILSON P. B., DORE P. C., WARSNON J. A., PUMPHRAY R. S. H. — IgE Complexes in Atopic Dermatitis, Abstracts of Papers of the XII-th Intern. Congr. of Allergy and Clin. Immun. Washington D. C., 1985, October 20—25 *Ann. of Allergy* 1985, 55, 2, 241.
WINKELMANN R. K. — Non-alergic Factors in Atopic Dermatitis, *J. Allergy*, 1966, 37, 29.
WUTHRICH B. (Zürich) — Eczema atopique, Médecine et Hygiène, 1981, 1435.
WUTHRICH B., SCHUDEL P. — Die Neurodermitis atopica nachdem Kleikendesaller, Zeitschrift für Hautkrankheiten 1983, 58, 14, 1013—1023.
YOSHIDA H., KUKITA A. — Multicentric double blind study of Ketotifen in Japanese Patients with atopic dermatitis, Abstracts of Papers of the XII-th Intern. Congr. of Allergy und Clin. Immun. Washington D.C., 1985, October, 20—25, *Ann. of Allergy*, 1985, 55, 2, 241.

7.3.4. ECZEMATIDELE

Dr. DESPINA MATEESCU

Sub denumirea de eczematide (Darier) sînt cuprinse manifestări cutanate eritemato-scuamoase, paracheratozice (Brock), în etiologia cărora factorul infecțios are o importanță deosebită.

Eczematidele pot prezenta mai multe tipuri clinice: eczematide pitiriaziforme și psoriaziforme, eczematide figurate, placarde de paracheratoză infecțioasă.

7.3.4.1. ECZEMATIDELE PITIRIAZIFORME

Se prezintă sub forma unor macule sau placarde roșietice rotunjite sau ovalare, neinfiltrate, acoperite cu scuame uscate. Neregulate, în număr și de dimensiuni variabile, leziunile pot fi localizate sau diseminate, luînd uneori o formă eruptivă. Eczematidele pitiriaziforme se caracterizează prin scuame fine, cu aspect prăfos. Deși aparent nu există veziculație, prin grataj se poate evidenția o zemuire discretă. Erupția este însoțită de prurit de intensitate variabilă.

La copii se întîlnesc eczematide pitiriaziforme discrete la nivelul feței, tipul cel mai superficial de eczematidă, a cărei natură streptococică a fost

recunoscută de Sabouraud. În pielea capului apar macule roze ușor scuamoase, fără delimitare netă, uneori circinate. Ele se extind formînd uneori o erupție difuză cu scuame furfuracee abundente (pitiriazis simplu); mai poate lua aspect psoriaziform sau de falsă tenie amiantacee, în cazul asocierii unui grad de exsudație. Erupția poate fi uneori profuză, extinzîndu-se pe tot corpul sub forma unor elemente roze ovalare, scuamoase, care evoluează excentric luînd aspect circinat. Asocierea acestor leziuni cu plăci eritrodermice de întindere variabilă și cu dishidroză a fost descrisă de Millian ca un trisindrom de natură streptococică.

Din punct de vedere evolutiv eczematidele pitiriaziforme au frecvent un caracter recidivant.

7.3.4.2. ECZEMATIDELE PSORIAZIFORME

Se caracterizează prin plăci sau placarde meregulate, intens eritematoase, acoperite cu scuame abundente albe, groase, lamelare, pluristratificate, care se pot ridica dintr-o dată la raclare.

Eczematidele psoriaziforme se pot localiza pe orice zonă de tegument. La nivelul scalpului se observă placarde întinse, mai slab delimitate, asemănătoare cu leziunile de dermato-epidermită microbiană, însoțite de prurit. După grataj, suprafața lor roșie, lucitoare apare punctată de minuscule depresiuni cupuliforme, cu picături de secreție ce indică prezența veziculelor, la care se asociază elemente purpurice.

Evoluția este variabilă, extinzîndu-se pe săptămîni sau luni de zile. Uneori erupția se complică prin apariția de eczematizări sau impetiginizări iar, în cazul unor leziuni cronice, pruritul poate duce la lichenificare. Recidivele sînt frecvente, provocate de focare de infecție neeradicate.

7.3.4.3. ECZEMATIDELE FIGURATE

Cu sediul pe zonele seboreice (pielea capului, frunte, obraji, zona mediotoracică), apar ca macule roze acoperite de scuame gălbui, cu aspect grăsos. Leziunile se extind excentric și pot conflua dînd naștere unor plăci palide la centru, cu contur policiclic, eritematos, unde mai persistă scuame caracteristice. Raclarea periferiei active pune în evidență elemente purpurice și zemuire discretă. Leziunile localizate la partea superioară a tranchiului se grupează uneori peripilar.

7.3.4.4. PLACARDELE DE PARACHERATOZĂ INFECȚIOASĂ

Sînt localizate adesea în apropierea unei plăgi sau a unui focar de infecție. Este de obicei o leziune unică, eritematoasă, bine delimitată, acoperită de scuame abundente, uscate, lamelare, psoriaziforme sau fine, prăfoase. Uneori scuamele, foarte subțiri, permit să se observe suprafața placardului roșu-închis, lucitoare, fisurată. În vecinătate pot să existe leziuni microbiene. Placardul se extinde excentric, luînd un aspect polimorf cînd intervine o eczematizare, o suprainfecție. Placardul inițial poate să fie urmat de apariția unor leziuni la distanță. La femei erupția se localizează în jurul gurii; la sugar ocupă fesele și partea posterioară a coapselor.

Scanned with OKEN Scanner

Examenul histopatologic al eczematidelor arată la suprafaţa tegumentului straturi cornoase parakeratozice, printre care se pot uneori observa grămezi de leucocite şi o mică cantitate de serozitate. Se constată dispariţia stratului granulos, iar la nivelul corpului mucos un grad de exoseroză cu mici focare de spongioză, pe alocuri o mică veziculă şi discretă exocitoză cu celule mononucleate.

Diagnosticul diferenţial se face cu eczema în stadiul parakeratozic, în care există veziculaţie aparentă şi prurit mai intens.

Unele micoze pot lua aspect de eczematide, dar conturul lor foarte bine trasat, veziculaţia periferică, evoluţia centrifugă, la care se adaugă examenul micologic pozitiv, permit precizarea diagnosticului. Diagnosticul diferenţial al eczematidelor pitiriaziforme se face uneori cu dificultate cu pitiriazisul rozat Gibert, în care erupţia, cu localizare caracteristică, nu se extinde la faţă şi pielea capului, are un aspect tipic, cu o leziune iniţială mai mare, în medalion, şi nu prezintă recidive. Se mai face cu psoriazisul de care se deosebeşte prin limitele mai puţin nete ale leziunilor şi lipsa semnelor caracteristice ce se obţin la raclarea scuamelor. Eczematidele seboreice ale pielii capului, extinse pe frunte, trebue de asemeni, diferenţiate de psoriazis, care prezintă scuame mai groase şi uscate. Se mai pune problema diagnosticului diferenţial cu sifilidele seboreice, care sînt leziuni papuloase, infiltrate. Parapsoriazisul în plăci se deosebeşte de eczematide prin evoluţia lui îndelungată, leziunile discret scuamoase, diagnosticul fiind precizat cu ajutorul examenului histologic.

Etiopatogenie. Majoritatea autorilor consideră eczematidele ca o varietate atenuată de eczemă, pe baza veziculelor inaparente evidenţiate prin raclare, a eczematizărilor frecvente cît şi a examenului histopatologic. Relaţiile dintre eczemă şi eczematide sînt greu de precizat. Par să fie reacţii cutanate asemănătoare la factori variaţi. În cazul eczematidelor este dominant factorul infecţios (streptococ, stafilococ), fie că este vorba de o intervenţie locală directă, „în situ", a agentului infecţios sau dintr-un focar de la distanţă, determinînd leziuni aseptice de sensibilizare. În ceeace priveşte rolul sensibilizărilor micotice, trebuie amintite experienţele lui Bruno Bloch şi Ravaut; după injectarea intradermică de tricofitină sau levurină s-au dezvoltat modificări locale de tipul eczematidelor. Mai rar s-a evidenţiat intervenţia unor factori chimici, medicamentoşi sau alimentari. În eczematidele figurate se asociază şi caracterul seboreic al tegumentului afectat.

Evoluţia eczematidelor este variabilă, dela cîteva săptămîni putîndu-se prelungi luni de zile. Unele eczematide au tendinţă la extindere, realizînd placarde întinse paracheratozice. Unele elemente se acoperă de vezicule şi de cruste (eczematizare) devin zemuinde şi foarte pruriginoase. Complicaţia cea mai frecventă este impetiginizarea.

Puseele eruptive ale eczematidelor se dezvoltă adesea după o infecţie cutanată corelată de cele mai multe ori cu un focar de infecţie. Recidivele sînt frecvente, avînd ca punct de plecare astfel de focare incomplet tratate.

Tratament. Avînd în vedere importanţa factorului infecţios în tratamentul eczematidelor se va aplica o medicaţie topică antimicrobiană, constînd în badijonări cu soluţie de coloranţi (eozină 2%) etc. Cînd erupţia este diseminată pe zone întinse de tegument se recomandă băi cu soluţii slab antiseptice (permanganat de potasiu soluţie 1/10,000). În cazul originii micotice se administrează tratament general şi local specific.

Scanned with OKEN Scanner

Se asociază, îndeosebi în eczematidele psoriaziforme, topice decapante cu cheratolitice slabe şi reductoare: pomezi cu acid salicilic rezorcină, gudron. Se va urmări eradicarea focarelor infecţioase pentru a evita recidivele. Se vor îndepărta substanţele sau obiectele care pot acţiona ca iritante sau sensibilizante de contact.

BIBLIOGRAFIE

CONU A. — Dermatovenerologia, Editura Didactică şi Pedagogică Bucureşti, 1976.
CONU A., COLŢOIU AL., NICOLESCU FL. — Atlas de Dermatovenerologie, Editura Medicală, Bucureşti, 1980.
DEGOS R. — Eczématides et parakératoses, Dermatologie, Flammarion Médecine et Sciences, Paris, 1981.
ROOK A., WILKINSON D. S., EBLING F. S. — Seborrheic dermatitis, Textbook of Dermatology ,Blackwell Scientific Publications, London, 1979.
SAUER G. C. — Manual of Skin Diseases, J. B. Lippincott Comp., Philadelphia, 1980,
TOURAINE R., REVUZ J. — Dermatologie Clinique et Vénéréologie, Masson, Paris 1984.

7.3.5. PRURITUL

Pruritul este o senzaţie iritativă specifică a tegumentului, localizată sau generalizată, de intensităţi variate, conducînd automat la scărpinat, care determină apariţia de escoriaţii şi de lichenificări atunci cînd se cronicizează. Pruritul însoţeşte numeroase boli cutanate dar poate să apară în lipsa oricărei leziuni a tegumentului. Este întîlnit în unele afecţiuni generale şi poate fi corelat rareori cu stări de solicitare psihică.

7.3.5.1. MECANISMELE APARIŢIEI PRURITULUI

Senzaţia de prurit este percepută de receptori situaţi la nivelul dermului superficial şi în straturile profunde ale epidermului: ramificaţiile terminaţiilor nervoase libere nemielinizate, celulele Merkel asociate cu ramificaţiile terminale ale fibrelor mielinizate, eventual corpusculii Meissner, terminaţiile de la nivelul foliculilor piloşi şi părul. Numărul acestor terminaţii nervoase variază în diferite zone de tegument, fiind mai numeroase la nivelul degetelor, a palmelor şi plantelor.

S-a constatat că stimulii slabi, recepţionaţi de terminaţiile cele mai superficiale, situate între celulele epidermice, produc prurit, în timp ce stimulii mai intenşi, care impresionează terminaţiile mai profunde, determină durere. Stimulii tactili, vibratorii, stereognozici, înregistraţi de reţeaua nervoasă de la limita dermo-epidermică se transmit prin nervii mielinizaţi — fibrele A — către rădăcinile posterioare ale măduvei şi apoi prin substanţa gelatinoasă şi prin cordoanele posterioare către bulbul rahidian. Senzaţia de prurit progresează prin fibrele C spre rădăcinile posterioare şi prin tractul spino-talamic antero-lateral, către talamus şi cortex. Centrul de integrare şi control al pruritului de la nivelul măduvei este situat în substanţa gelatinoasă, unde pruritul este inhibat de alte senzaţii ce provin din căile A (efect de poartă). Deşi se transmit pe aceleaşi căi, durerea şi pruritul sînt percepute ca entităţi separate. Unii fiziologi consideră că pruritul nu este decît un fenomen dureros minor, el încetînd în acelaşi timp cu durerea sub acţiunea anesteziei locale.

Scanned with OKEN Scanner

Senzaţia de prurit apare sub acţiunea directă a stimulilor fizici, după o perioadă de latenţă de 10 secunde, mai scurtă decît cea necesară pentru apariţia aceleiaşi senzaţii după injecţia subcutanată de histamină. Pruritul este primul simptom indus de histamină, care precede vasodilataţia şi persistă după dispariţia papulei urticariene. Histamina este principala substanţă pruritogenă. Injectată intradermic în concentraţii reduse determină, după o perioadă de latenţă de 20—50 secunde, apariţia locală a pruritului, urmat de formarea unei papule eritemato-edematoase cu halou eritematos, manifestări care pot fi blocate prin antihistaminice. Injectată în concentraţie mare în profunzimea pielii, induce prin acţiunea directă asupra terminaţiilor nervoase, durere. Proteazele eliberate din celulele epidermice alterate determină deasemenea prurit, în cursul proceselor infecţioase şi inflamatorii. Rolul kalikreinei şi a altor kinine nu este încă lămurit. În ceea ce priveşte prostaglandinele, acestea ar avea o acţiune modulatoare, de potenţare a acţiunii histaminei sau de reducere a pragului de percepţie al receptorilor nervoşi. Scărpinatul intensiv sau prelungit al tegumentului poate altera receptorii nervoşi, întreţinînd o iritaţie permanentă resimţită ca prurit, atît timp cît nu atinge pragul durerii. Pe lîngă variaţiile individuale şi după teritoriul cutanat, se cunosc numeroşi factori care influenţează intensitatea pruritului. Pragul de percepere a pruritului este mai scăzut în timpul nopţii, în cazul creşterii temperaturii cutanate, după stres emoţional, în stările caracterizate prin vasodilataţie, scăderea hidratării cutanate, în zonele vecine unui factor de prurit etc. Aceşti factori contribuie la perpetuarea cercului vicios prurit-scărpinat, chiar după îndepărtarea stimulului iniţial. Scărpinatul, prin micro-traumatismele repetate pe care le provoacă, determină eliberarea de enzime proteolitice şi de histamină, care întreţin pruritul.

Scărpinatul, stimulat de prurit, stă la originea unor leziuni cutanate, escoriaţii liniare sau punctiforme care se acoperă, de regulă, de cruste hemoragice.

Lichenificarea apare după scărpinare şi frecarea intensă şi îndelungată a unor zone de tegument, care se îngroaşă şi îşi pierd elasticitatea. Un focar de lichenificare este capabil să producă în continuare prurit şi scărpinat, fenomenele succedîndu-se într-un cerc vicios. Diminuarea circulaţiei sanguine duce la diminuarea pruritului, fără să influenţeze algo-recepţia, care este redusă de morfină.

7.3.5.2. PRURITE LOCALIZATE

Pot fi determinate de dermatoze limitate sau de factori externi.

Pruritul anogenital este cel mai frecvent. Localizat iniţial anal sau genital, pruritul se poate extinde la întreg perineul. În etiologia sa pot interveni cauze locale directe, leziuni de vecinătate (prurit reflex) sau cauze generale. La femei pruritul genital, îndeosebi vulvar, este des întîlnit, iar cauzele lui sînt greu de stabilit. Este provocat de obicei de vulvo-vaginite şi cervicite, dermoepidermite microbiene (streptococice, stafilococice, gonococice etc.), de candidoze sau trichomoniaze, deseori pe fond diabetic, de foliculite şi furuncule, de manifestări alergice, de iritaţii sau sensibilizări de contact la săpunuri, dezinfectante, diferite medicamente aplicate topic, de lenjerie etc. La climacteriu, şi la femei vîrstnice, în craurozis-ul vulvei, poate să apară un prurit chinuitor de cauză hormonală (carenţă de estrogeni).

Scanned with OKEN Scanner

Tumorile din sfera genitală pot deasemenea să provoace prurit, ca și unele afecțiuni cutanate asociate cu localizări vulvare cum ar fi lichenul plan, alergodermiile buloase etc.

În lipsa oricărei cauze obiective se pune problema unui prurit psihogen. Persistența îndelungată a pruritului poate duce la apariția de lichenificări ano-genitale, cu mucoasă albicioasă îngroșată, cu accentuarea pliurilor și uneori cu plăci leucoplaziforme.

Pruritul genital la bărbat este deseori provocat de o inflamație uretrală, de o prostatită sau o balanitită, la diabetici aceasta fiind de regulă candidozică. Pot să survină deasemenea iritații sau sensibilizări de contact. În lipsa oricărei cauze obiective se pune problema pruritului în cadrul unei impotențe sau pruritului psihogen, care este mai rar la bărbați.

Pruritul anal pune, în primul rînd, problema hemoroizilor, a unei rectite, fisuri anale, a unor sensibilizări de contact. Mai poate fi întîlnit în constipație, în verminoze, în deosebi în oxiurază, cu exacerbări nocturne și la defecație. La femeie, datorită migrării oxiurilor în vagin, la pruritul anal se asociază și pruritul vulvar. Multitudinea de factori care pot provoca prurit în acest teritoriu impune practicarea unui examen complet anogenitopelvian (tușeu rectal și vaginal, examen de col uterin, examen parazitologic al materiilor fecale, rectoscopic).

Pruritul nasului justifică un examen atent al mucoasei nazale și a sinusurilor, focarele de infecție de la acest nivel putînd constitui factorul de întreținere. La copil pruritul nazal este determinat adesea, în mod reflex, de o verminoză.

Pruritul pielii păroase a capului care are o incidență destul de mare, este întreținut deobicei de o stare seboreică, pitiriazică, ducînd la apariția de placarde lichenificate în zona occipitală și în plicile retroauriculare. Factorii microbieni par să aibă un rol important. Infecțiile streptococice pot fi cauza unora din aceste manifestări ca și sensibilizările locale la cosmetice, pediculozele, stările neuropsihice.

Varicele membrelor inferioare pot fi adesea cauza unui prurit local persistent, în lipsa oricărei modificări cutanate.

Tratamentul pruritului localizat este complex și de lungă durată. Ori de cîte ori este posibil se administrează o medicație corespunzătoare mecanismului etiopatogenic: antimicrobiană, antimicotică, antihelmintică, antidiabetică etc.

Tratamentul general constă în stabilirea unei igiene alimentare cu excluderea alimentelor excitante, greu digerabile, histamino liberatoare, corectarea defectelor digestive, administrarea de antihistaminice, sedative, hormonoterapie, tratament hiposensibilizant specific sau nespecific, cure hidrominerale, etc.

Local se recomandă băi cu soluții slab antiseptice (hipermanganat de potasiu sol. 1/10,000), badijonări cu soluții de coloranți, atingeri cu nitrat de argint 1%pe eroziuni, pomezi cu antibiotice, antimicotice etc. Pomezile cu estrogeni sînt uneori eficace în pruritele vulvare din hiperfoliculinemii, de la menopauză. Simptomatic, pentru calmarea pruritului se pot recomanda dușuri locale, crioterapie; în mod excepțional și cu mare prudență se poate practica roentgenterapie superficială sau buckyterapie, obținîndu-se uneori bune rezultate.

Scanned with OKEN Scanner

Pruritul este un simptom obișnuit în numeroase afecțiuni cutanate localizate sau generalizate, intertrigo-uri microbiene și micotice, lichenul plan și în deosebi manifestările alergice care prezintă ca simptom principal pruritul. În reacțiile anafilactice pruritul precoce poate preceda apariția altor manifestări (urticarie, edem Quincke, șoc anafilactic), sau poate să apară mai tardiv, ca în boala serului.

Pruritul însoțește de asemeni diferitele forme de eczemă, neurodermită, exanteme medicamentoase, prurigo-uri diferite, parazitoze; înțepăturile produse de diferiți ectoparaziți (țînțari, purici, păduchi) pot produce reacții pruriginoase intense, îndeosebi la persoanele sensibilizate. Scabia prezintă o simptomatologie caracteristică cu prurit nocturn, la care se adaugă diverse erupții alergice pruriginoase.

Pruritul generalizat fără modificări patologice cutanate, cu excepția leziunilor de scărpinat, pune cele mai complicate probleme de diagnostic. În cele mai multe cazuri etiologia este imprecisă. S-a incriminat rolul tulburărilor de digestie, al afecțiunilor hepatice, endocrine, neuropshice, intoxicații endo- sau exogene. Dacă anamneza nu indică nici o cauză posibilă, trebuie să se caute un eventual dermografism, care sugerează caracterul vasomotor al pruritului.

Pruritul este uneori un simptom precoce în afecțiuni endocrine: în hipertiroidii cu dezechilibru neurovegetativ, în diferitele episoade ale vieții genitale la femeie (în ultima parte a sarcinii, la menopauză cînd intervin și factori neuropsihici și afectivi). Afecțiunile hepatice, îndeosebi hepatitele cronice și ciroza, se asociază cu prurit cutanat. Acesta este un semn clinic major al icterului prin retenție, datorit iritației terminațiilor nervoase cutanate de către sărurile biliare acumulate sub acțiunea histaminei, a cărei concentrație sanguină este crescută la hepatici. Într-un prurit generalizat este indicat să se cerceteze glicemia, avînd în vedere că 50% din cazurile de diabet incipient pot să prezinte acest simptom. Pruritul poate fi un semn revelator într-un diabet latent, care poate fi evidențiat prin glicemie provocată. Uremia este, de asemeni, însoțită, de regulă, de prurit. Mecanismul patogenic nu este lămurit; se discută rolul impregnării calcice care survine la uremici cu hiperparatiroidie secundară, frecventă în insuficiența renală cronică, sau efectul alergogen direct al ureii. Pruritul generalizat poate să constitue primul simptom în boala Hodgkin, în leucoza limfatică, în poliglobulii, reticulosarcom și în diferite carcinoame viscerale, însoțit uneori de exantem. În micozisul fongoid pruritul este simptomul subiectiv esențial.

Pruritul senil. La persoanele vîrstnice, peste 60 de ani, îndeosebi la bărbați, poate apărea prurit generalizat, tenace, în absența unor leziuni cutanate semnificative.

Examenul clinic arată un tegument cu aspect caracteristic vîrstei, „senil", cu o pigmentație discretă, neted și lucitor.

Pruritul, inițial de intensitate redusă (intermitent), se generalizează, devine intens și continuă, cu paroxisme nocturne, rezistent la orice tratament. Cauza sa nu este cunoscută; s-a incriminat rolul autointoxicațiilor, a involuției senile a tegumentului, a tulburărilor nervoase și endocrine, a avitaminozelor. Prin caracterul său persistent, practic incurabil, pruritul senil determină alterarea rapidă a stării bolnavului, scădere în greutate, insomnie.

Scanned with OKEN Scanner

În stabilirea diagnosticului de prurit senil trebuie să se elimine o serie de afecțiuni însoțite de prurit care survin la această vîrstă: în afară de diverse afecțiuni cutanate cu manifestări clinice caracteristice, bolnavul trebuie investigat pentru a se depista o eventuală hematodermie, un cancer visceral cu prurit paraneoplazic, diabet, insuficiență renală cu azotemie, etc.

În tratamentul pruritului senil se recurge la antihistaminice, hormonoterapie homo- sau heterosexuală, radioterapie funcțională sau pe sectoare.

7.3.6. PRURIGO-UL

Sub denumirea de prurigo sînt cuprinse o serie de manifestări polietiologice, a căror leziune comună este o papulă seroasă extrem de pruriginoasă, fără cauză locală evidentă, care determină un scărpinat violent. Senzația de prurit nu dispare decît după ruperea leziunii în profunzime, pînă în chorion. Vindecarea se face printr-o cicatrizare de aspect varioliform, cu depigmentare centrală și hiperpigmentare periferică.

7.3.6.1. PRURIGO-URI ACUTE

Prurigo strofulus este o afecțiune caracterizată printr-o erupție de papule-vezicule diseminate, cu evoluție în pusee, ce apar la copii între 6 luni și 6 ani.

Clinic, elementul caracteristic este inițial o placă de aspect urticarian, de coloratie roz-roșie, pe suprafața căreia există o mică papulă dură, albă. Placa urticariană dispare, în timp ce papula se menține, de coloratie roz-galbenă, centrată de o veziculă ce se rupe prin scărpinat, lăsînd o crustă brună.

Papulele sînt diseminate, uneori la întîmplare, alteori în grupuri sau buchete, pe trunchi și membre, respectînd fața, gîtul și regiunea genitală. Erupția ia un aspect polimorf deoarece evoluează în pusee cu durată de 3—4 zile, leziuni în diferite stadii de evoluție coexistînd pe aceleași zone de tegument.

După aspectul leziunilor se pot descrie diverse forme clinice:

a) forma urticariană;

b) forma predominent veziculoasă, în care veziculele ating dimensiuni de 5—6 mm în diametru, erupția îmbrăcînd un aspect variceliform;

c) forma buloasă, în care bulele pot avea pînă la 3—4 cm în diametru. Conținutul lor poate fi clar sau purulent. Ele se găsesc pe tegument de aspect sănătos.

Histopatologie: în epiderm se remarcă hiperacantoză, spongioză și parakeratoză. Localizarea bulei este variabilă. Aparent este multiloculată, înconjurată de spongioză, situată cel mai adesea intramalpighian, suprabazal. În dermul superficial există un infiltrat perivascular de tip cronic.

Simptomatologia obiectivă cutanată este însoțită de o serie de semne funcționale, subiective — dintre care pruritul este cel dominant — și poate determina insomnie și iritabilitate.

Starea generală a bolnavilor este, în general, normală; uneori, la sugar, se asociază tulburări dispeptice.

Examenele paraclinice pot evidenția o eosinofilie pînă la 4%, însă inconstantă, și în unele cazuri prin reacția latex histaminopexică se remarcă un deficit al factorului antihistaminic.

Scanned with OKEN Scanner

Din punctul de vedere al evoluției, boala este de obicei recidivantă, puseele putînd să apară de mai multe ori pe an, uneori îmbrăcînd un aspect subintrant sau chiar cronic, cazuri în care puseele se intrică fără nici un interval liber.

Mai rar întîlnită este forma ce evoluează într-un singur puseu, mai mult sau mai puțin prelungit.

În general însă prurigo strofulus este o boală benignă care evoluează către o vindecare totală în jurul vîrstei de 7 ani.

Complicațiile sînt rare și constau în impetiginizări, secundare pruritului sau igienei precare, sau eczematizări, mai ales în urma unui tratament topic inadecvat.

Diagnosticul pozitiv al bolii este ușor de pus în forma tipică, cînd elementele cutanate au două faze: urticariană și papulo-veziculoasă, în pusee cu periodicitate variabilă, însoțite de prurit intens.

Diagnosticul diferențial în faza inițială se face cu urticaria acută, erupție în care nu se evidențiază sero-papule, și cu eczema papulo-veziculoasă în care leziunile sînt dispuse mai ales pe fața de extensie a membrelor. Ulterior se impune de multe ori diferențierea prurigo-ului acut de varicelă, boală în care, în faza de stare, papulele sînt centrate de vezicule ombilicate, pustule sau cruste roșii-brune hematice, leziunile fiind diseminate și cuprinzînd și fața, gîtul, mucoasa jugală și conjonctivală, iar erupția cutanată este însoțită, în trei sferturi din cazuri, de febră și astenie.

Erupțiile medicamentoase de tip papulos sînt mai rare la copil, ele sînt corelate anamnestic cu administrarea de aspirină, penicilină, sulfamide etc., iar clinic nu se găsesc sero-papule caracteristice.

Scabia se diferențiază de prurigo-ul acut prin dispoziția caracteristică a leziunilor, dar mai ales prin pruritul predominant nocturn, existența cazurilor similare în colectivitatea din care provine bolnavul, și evidențierea parazitului prin examenul parazitologic.

Prurigo-ul diatezic Besnier are localizare diferită — tinde să predomine pe fețele de flexie ale membrelor și evoluția este mult mai prelungită decît în prurigo-ul strofulus; este însoțit de eczematizare și lichenificare, ceea ce nu se întîlnește în prurigo-ul acut.

Prurigo Hebra este caracterizat prin apariția de papule dure și foarte pruriginoase, împrăștiate pe tegument; cu timpul pielea se îngroașă în totalitate și capătă o tentă cenușie.

Diagnosticul diferențial al formelor buloase de prurigo strofulus este uneori mai dificil și necesită chiar examen histopatologic. În aceste cazuri trebuie deosebită afecțiunea de pemfigusul epidemic al nou-născutului — afecțiune infecțioasă ce evoluează în colectivități, cu caracter epidemic, manifestată prin erupție alcătuită din bule în tensiune, așezate pe o bază eritematoasă. De asemeni intră în discuție boala Dühring-Brocq, erupție polimorfă alcătuită din leziuni eritematoase, urticariene, papuloase, buloase și veziculoase, dispuse simetric pe membre sau în regiunea genitală („în slip"). Uneori este afectată și mucoasa bucală.

Erupția cutanată este însoțită de o senzație locală de prurit sau arsură. Boala evoluează timp de 2—3 luni, fără perioade de remisiune și cedează numai la administrarea de sulfone.

Diagnosticul se face pe baza examenelor citologice și histopatologice.

Scanned with OKEN Scanner

În etiologia prurigo-ului acut al copilului au fost incriminați de-a lungul timpului, factori infecțioși, stres neuropsihic, tulburările digestive.

În prezent prurigo strofulus este considerat o reacție alergică de tip imediat sau mixt, produsă de alergene multiple: alimentare, parazitare, infecțioase (focare de infecție), medicamentoase, pneumalergene etc. Dintre alergenele alimentare se citează: ciocolata, peștele, oul, căpșunile, laptele de vacă, diverși coloranți și conservanți ai produselor alimentare industriale. Asanarea focarelor de infecție (amigdaliană, dentară, sinuzală, urinară) determină deseori rezolvarea clinică a erupției. Factorii parazitari intestinali (oxiuri, ascarizi, tricocefal, giardia) ar coexista în 79.5% din cazuri, după unele statistici, cu prurigo-ul acut. Mulți autori susțin ca factor primordial în etiopatogenia purigo-ului acut — alergia la produse salivare a diferite insecte (plosnițe, țînțari, pureci, căpușe, etc.).

Înțepăturile de artropode la persoanele sensibilizate determină după 24 de ore apariția unei papule de consistență dură. Sensibilizările mai intense duc la apariția de reacții de tip imediat sau a ambelor tipuri de reacție. S-a obținut transferul pasiv al sensibilizării la artropode. Înțepăturile de albine și viespi sînt urmate cel mai des de reacții imediate. În apariția acestor reacții intervine și capacitatea individuală a bolnavilor de a răspunde la stimuli antigenici. Atopicii sînt deosebit de sensibili și susceptibili de a dezvolta reacții cutane de tip imediat la înțepăturile de insecte cu manifestări sistemice severe, uneori chiar fatale. Tulburările de circulație periferică pot accentua intensitatea reacțiilor.

Apariția purigo-ului ar necesita o perioadă de aproximativ 10 zile, de la primele înțepături — perioada de latență necesară dezvoltării sensibilizării. Repetarea înțepăturilor determină pe parcurs o desensibilizare, fapt demonstrat și experimental, care ar explica dispariția afecțiunii în jurul vîrstei de 7 ani.

Cercetările efectuate de diverși autori au demonstrat echivalența dintre purigo-ul acut și eczema atopică. Această corelație se bazează pe argumente anamnestice, clinice, genetice ca și probe de teren (latex-histaminaglutinare, testul la trafuril, acetylcolină, IDR la histamină etc.).

În vederea aplicării unui tratament judicios al acestei afecțiuni trebuie ținut seama de polimorfismul său etiologic.

În primul rînd se pune problema îndepărtării alergenului declanșant (regim alimentar, suprimarea focarelor de infecție, îndepărtarea din mediu a insectelor incriminate, tratarea parazitozelor intestinale, etc.). Hiposensibilizarea specifică este larg utilizată, prin administrarea repetată a reactogenului cauzal, intradermic sau subcutanat.

Se poate folosi, de asemeni, și terapia nespecifică de modificare a terenului alergic (histaminoglobulină, globulină antialergică).

Tratamentul general constă în administrarea de antihistaminice și uneori corticoterapie sau antibioterapie, în cazurile în care coexistă o supra-infecție.

Local se vor administra topice de tipul loțiunilor, mixturilor sau creme ce conțin ca medicație activă substanțe antipruriginoase, sicative și dezinfectante.

Prurigo-ul acut al adultului. Prurigo-ul simplu al adultului, sau lichenul simplu acut, cum îl numește Vidal, prezintă multe asemănări cu prurigo strofulus al copilului.

Scanned with OKEN Scanner

Este întîlnit la femei între 30 și 50 de ani, dar poate apărea la orice vîrstă, după adolescență. Se localizează obișnuit pe ceafă, și la nivelul scalpului, pe laturile gîtului, pe fețele de extensie a antebrațului, pe gambe, la glezne, în regiunea genitală, practic orice parte a corpului putînd fi afectată.

Clinic se caracterizează prin elemente eruptive papulo-veziculoase de prurigo, mai dure, fără asociere de plăci urticariene. Puseul eruptiv este de obicei unic, cu o durată de 1—8 săptămîni, timp în care elementele eruptive apar în valuri succesive. Erupția se stinge fără să lase urme și fără tendință la recidivă.

Fig. 7.37. — Prurigo acut al adultului.

Lichenul simplex al cefei este întîlnit la femei. Plăcile eruptive, localizate inițial numai pe ceafă, se pot extinde pe scalp și pot lua un aspect psoriaziform. Prezintă descuamare bogată și frecvente episoade de suprainfecție.

Histopatologic se observă prelungirea crestelor interpapilare, hiperkeratoză și acantoză. Uneori este prezent un grad de spongioză și mici zone de parakeratoză. În derm există un infiltrat inflamator cronic. În leziunile vechi, cu lichenificare gigantă, aceste modificări sînt mai pronunțate.

În etiopatogenia prurigo-ului acut al adultului se discută, ca și în prurigo-ul copilului, rolul sensibilizant al înțepăturilor de insecte. Leziunile de prurigo ar reprezenta reacții alergice dezvoltate la persoanele sensibilizate.

Diagnosticul prurigo-ului se face pe aspectul clinic și histopatologic. Diagnosticul diferențial se face cu lichenul plan, cu lichenificările secundare, de obicei simetrice, și cu rubrofiția.

Purigo-ul acut al adultului este determinat de diverși factori interni sau externi printr-un mecanism alergic. S-au incriminat factori alimentari la persoane cu tulburări digestive sau sensibilizări microbiene de la nivelul unor focare de infecție. Căldura și transpirația sînt factori favorizanți.

Tratamentul, asemănător cu al altor afecțiuni alergice, comportă un regim lipsit de alimente excitante sau/și greu digerabile, suprimarea cauzelor locale de iritație, tratamentul afecțiunilor coexistente, antihistaminice, hiposensibilizări specifice și nespecifice.

Purigo-ul gravidic debutează în luna a 4-a de sarcină printr-un prurit intens generalizat, mai ales la nivelul mîinilor, picioarelor și a toracelui posterior. Pruritul este urmat de apariția unor papule infiltrate, cu halou eritematos, centrate de o mică veziculă care este ruptă rapid prin scărpinat. Manifestarea dispare la naștere, dar poate recidiva cu ocazia altor sarcini.

Scanned with OKEN Scanner

S-a constatat asocierea acestei forme de purigo cu staza colecistică și creșterea bilirubinei și a fosfatazei alcaline.

Prurigo-ul gravidic cu prognostic benign trebuie diferențiat de alte manifestări cutanate ce survin în cursul sarcinii, cum sînt: herpes gestationes, dermatita herpetiformă, mușcăturile de insecte și erupțiile medicamentoase.

În cursul sarcinii s-a mai observat o altă dermatoză intens pruriginoasă, purigo-ul inelar, care poate persista uneori și după naștere. Acesta se caracterizează prin leziuni inelare, cu centrul cafeniu-scuamos și margini extensive, constituite din mici papule edematoase acuminate, centrate de mici vezicule sau cruste.

În prurigo-ul de sarcină se recomandă tratament simptomatic.

Purigo-ul de vară (Hutchinson) este o manifestare rară, care apare după expuneri la soare, recidivînd la unele persoane cu fotosensibilitate în fiecare an. Poate debuta în copilărie și se caracterizează printr-o erupție intens pruriginoasă, localizată pe zonele de tegument descoperite (față, gît, mîini, antebrațe, gambe). Constituită inițial din papulo-vezicule caracteristice de prurigo, erupția ia un aspect mai polimorf prin asocierea ulterioară cu alte leziuni: plăci urticariene eritematoase și bule hemoragice. Cu timpul se adaugă lichenificări, escoriații și cicatrici consecutive leziunilor de scărpinat.

Spre deosebire de erupțiile polimorfe la lumină, corelația cu expunerea la soare este mai puțin evidentă, leziunile extinzîndu-se uneori și în zonele de tegument acoperite și persistînd și în timpul iernii. La unii bolnavi prurigo-ul se ameliorează la pubertate.

Se face, de asemeni, diagnosticul diferențial cu hidroa vacciniformă, care este o erupție buloasă și care lasă cicatrice. Dozarea porfirinelor în sînge și urină permite diagnosticul diferențial cu porfiria acută cutanată.

Tratamentul constă în protecție, administrarea de beta-caroten, cu rezultate inconstante, antihistaminice, aplicare de topice cu corticoizi, desensibilizări specifice (PUVA).

Prurigo-ul de iarnă se localizează în mod preferențial pe fața anterioară și internă a gambelor și coapselor, caracterizîndu-se prin rare elemente papuloase discrete și instalarea unei lichenificări.

7.3.6.2. PRURIGO-URI SUBACUTE

Afectează de predilecție femeile de vîrstă medie. Patogenia lor este necunoscută. Stresul psihic și instabilitatea emoțională par să intervină adesea, de unde denumirea de „prurigo neurotic", sau „escoriația neurotică".

Examenul histopatologic arată prezența spongiozei și a unui infiltrat cu mononucleare în peretele folicular, edem și infiltrat cu celule mononucleare și eosinofile în dermul din jur. Frecarea leziunilor înainte de recoltarea biopsiei provoacă apariția unei bule intraepidermice, asemănătoare cu o bulă traumatică.

Erupția, intens pruriginoasă, este constituită din leziuni escoriate localizate la nivelul umerilor, uneori la față, la gît, în partea inferioară a trunchiului, și pe fese. Palmele și plantele nu sînt niciodată afectate.

Histopatologic se evidențiază spongioza epidermului, edem perifolicular și infiltrat cu mononuclare și eosinofile.

Scanned with OKEN Scanner

7.3.6.3. PRURIGO-URI CRONICE

Prurigo-ul cronic, prin pruritul intens ce-l caracterizează și evoluția sa îndelungată, duce la lichenificări care domină uneori aspectul clinic al erupției.

Prurigo-urile cronice ale copilului, mai bine zis prurigo-urile care debutează în copilărie, îmbracă două aspecte clinice:

— prurigo Besnier, cel mai frecvent întîlnit;

— prurigo Hebra.

Prurigo Besnier este considerat ca o formă cronică, lichenificată, flexurală a dermatitei atopice. Debutează de obicei în prima copilărie, mai rar la adolescență, prin prurit și erupție papulo-veziculoasă, asemănătoare cu cea din prurigo strofulus, localizată pe trunchi și membrele superioare. Boala evoluează în pusee recidivante, cu formarea unor placarde de mărimea unui pod de palmă, lichenificate, pigmentate, cu elemente papulo-veziculoase la periferie și escoriații. Leziunile se localizează pe mîini, la nivelul feței, la plicile de flexiune ale membrelor (plica cotului, plica poplitee), la nivelul organelor genitale și pe fața internă a coapselor. Erupția cutanată coexistă sau alternează cu astm bronșic și diferite alte reacții alergice, avînd un caracter ereditar comun. Manifestările se atenuează la pubertate sau la vîrsta adultă, cu posibilitatea apariției unor noi pusee.

În etiopatogenia bolii intervin diferite sensibilizări la alerge comune (alimentare, și, ulterior, pneumalergene: polenuri, praf de cameră, mucegaiuri, pene, fulgi etc.), la agenți microbieni din focare de infecție. Este deasemenea evident și rolul favorizant pe care îl pot avea tulburările psihice.

Prurigo-ul Hebra debutează în copilărie, la sfîrșitul primului an de viață, printr-un prurit intermitent la care se asociază o erupție cutanată localizată preferențial pe coapse, gambe, antebrațe, rareori pe trunchi. Erupția este constituită din elemente urticariene și numeroase leziuni papuloase mici, infiltrate, dure, grupate în placarde ale căror margini sînt difuze. Cu timpul tegumentul ia o culoare nedefinită, în general cenușie, are un aspect uscat, rugos, acoperit de scuame prăfoase și cruste, cu leziuni de grataj (escoriații secundare, cicatrice, uneori piodermizări). Pruritul poate fi intens (prurigo ferox), sau discret. Manifestările bolii pot include și adenopatie regională (inghinală și axilară), care reflectă reticuloza reactivă. Puseele eruptive se repetă, în special în sezonul rece și afectează starea generală a copilului care devine palid, subponderal, cu tulburări de dezvoltare psihică. Manifestările cutanate se ateunuează cu vîrsta.

Etiologia prurigo-ului Hebra nu este clară. Existența unor cazuri familiale sugerează existența unui teren ereditar și a unor factori declanșatori, ca în alte forme de prurigo. Unii dermatologi consideră că prurigo Hebra este produs prin înțepături de insecte la copii atopici subnutriți.

Tratamentul prurigo-urilor cronice ale copilului constă în ameliorarea condițiilor de igienă, băi cu soluții antiseptice slabe, aplicarea de unguente cu corticoizi și gudron. Tratamentul general, ca și în alte manifestări alergice ale copilului, trebuie să excludă alimentele alergizante, să îndepărteze pneumalergenele, și alte tipuri de alergene din mediul de viață.

Focarele de infecție vor fi tratate cu antibiotice sau chirurgical. Ca medicație patogenică se recomandă sedative, antihistaminice, hiposensibilizări specifice, sau tratament nespecific.

Scanned with OKEN Scanner

Prurigo dermografic afectează în deosebi femeile între 20 și 50 de ani, caracterizîndu-se prin leziuni papuloase urticariene, cu escoriații și pigmentări, localizate pe zonele de tegument unde îmbrăcămintea exercită presiuni. Evoluția este cronică, persistentă sau intermitentă; 80% din bolnavi prezintă dermografism pozitiv. Tratamentul cu sedative dă rezultate tranzitorii. În unele cazuri este necesar un tratament psihiatric.

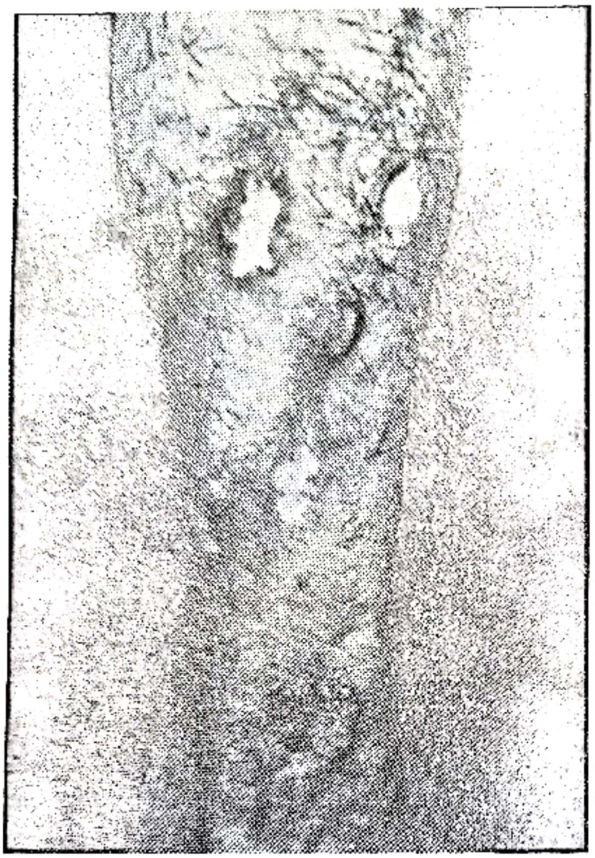


Fig. 7.38. — Prurigo nodular cu cicatrice reziduale.

Prurigo cronic al adultului. Prurigo-ul vulgar și difuz al adultului afectează de predilecție persoane între 40 și 60 de ani, fiind observat cu o frecvență mai mare la femei. Adesea debutează brusc, după un șoc psihic, cu prurit violent, generalizat ce însoțește o erupție constituită din aglomerări de mici papule centrate uneori de o veziculă discretă, asociată cu escoriații, lichenificări, și uneori cu piodermizări.

Prurigo-ul vulgar, localizat inițial pe membre, mai rar în alte teritorii, evoluează pe perioade variabile, deseori indefinit, cu pusee sezoniere, extinzîndu-se la față și pe trunchi. Generalizarea erupției se însoțește de o lichenificare difuză și dispariția leziunilor papuloase.

Prurigo-ul vulgar pare să fie o reacție nespecifică, determinată de numeroase cauze: tulburări hormonale, digestive, existența unor focare de infecție, factori emoționali. Poate însoți boala Hodgkin, precum și alte neoplazii, policitemia etc.

Orice caz de prurigo cronic impune o investigație detaliată.

Prurigo nodular este un sindrom clinic rar, observat la femeile de vîrstă mijlocie și caracterizat prin apariția unor leziuni nodulare intens pruriginoase, cu o evoluție cronică.

Etiopatogenia bolii este neclară. S-au incriminat factori emoționali și digestivi, iar ca factor de localizare al leziunilor, înțepăturile de insecte.

Aspecte clinice. Leziunea de debut este o papulă urticariană de culoare roșie. În fazele tardive erupția este constituită din noduli duri, cu diametrul de 1—3 cm, pigmentați în brun, cu suprafață keratozică, uneori escoriați și acoperiți de cruste. Nodulii sînt puțin numeroși și se localizează pe fețele de extensie ale membrelor. Evoluția bolii este cronică, dar din timp în timp apar noi leziuni care le înlocuesc pe cele în regresiune. Leziunile vechi lasă cicatrice. Pruritul pe care îl provoacă erupția este foarte intens și survine în accese de durată variabilă.

Diagnosticul diferențial se face cu lichenul plan hipertrofic de la nivelul gambelor, care este însă de culoare violacee și coexistă cu leziuni tipice în alte zone ale tegumentului.

Scanned with OKEN Scanner

Histopatologic se notează hiperplazie pseudoepiteliomatoasă a epidermului, hiperkeratoză accentuată, infiltrat dermic cu celule mononucleate.

Tratamentul general urmăreşte reechilibrarea psihică şi sedarea bolnavilor. În ceea ce priveşte tratamentul local acesta nu este în general eficace. Unele rezultate pozitive au fost obţinute prin infiltraţii intralezionale cu steroizi şi prin crioterapie.

7.3.6.4. PRINCIPII GENERALE DE TRATAMENT ÎN PRURIGO-URILE CRONICE

Pruritul, uneori foarte intens, fiind simptomul cel mai marcat al prurigo-urilor cronice necesită un tratament simptomatic adecvat. Se administrează antihistaminice care, pe lîngă efectul de reducere a senzaţiei de prurit, determină o scădere a permeabilităţii capilarelor. Antihistaminicele au şi un efect anestezic local. Din cauza efectului sedativ tratamentul cu antihistaminice trebuie astfel aplicat încît să nu perturbe activitatea bolnavilor. Se recomandă ca în timpul zilei să se administreze preparatele cu efect sedativ mai redus, cum este Fenistyl-ul (peritol). În puseele acute extensive se recomandă corticoterapie sistemică, iar în piodermizările secundare, antibioterapie corespunzătoare.

Trebuie să se aibă în vedere că pruritul cronic, indiferent de cauza şi localizarea sa, poate prezenta o componentă psihogenă care necesită o medicaţie sedativă.

Regimul declorurat, prin ameliorarea tulburărilor de permeabilitate capilară, ca şi preparatele de calciu administrate intravenos sau intramuscular pot contribui la reducerea pruritului.

Ori de cîte ori este posibil trebuie să se ia măsuri de îndepărtare a alergenilor implicaţi şi a factorilor favorizanţi. În acest sens este recomandabilă o dietă fără alimente alergizante, fără preparate eliberatoare de histamină, care să conţină conservanţi sau alte aditive, corectarea tulburărilor digestive şi a dismicrobismului intestinal, tratamentul parazitozelor intestinale, asanarea focarelor de infecţie, îndepărtarea pneumalergenelor, iar atunci cînd aceasta nu se poate realiza efectuarea hiposensibilizărilor, de preferinţă specifice. Hiposensibilizările nespecifice (histamino-globulina, globulina antialergică) au un rol pozitiv în modificarea factorilor de teren. Climato- şi balneoterapia pot avea efecte favorabile. Tratamentul local trebuie adaptat la caracterul erupţiei. Sînt indicate pomezile cu corticoizi la care se pot adăuga keratolitice şi substanţe reductoare. În cazurile rebele, în special în prurigo-ul nodular, se pot dovedi eficace infiltraţiile locale cu corticoizi. Roentgenterapia locală (150 r cu filtru, trei şedinţe la intervale de o săptămînă) poate şi ea să aibă o acţiune favorabilă.

7.3.7. NEURODERMITA

Neurodermita, denumită şi prurit cu lichenificare, reprezintă un mod de răspuns al tegumentului persoanelor predispuse la scărpinat şi frecări repetate. Lichenificarea poate să aibă ca punct de plecare diferite dermatoze pruriginoase — lichenificare secundară — sau poate să apară pe tegumente nemodificate — lichen simplu. Indiferent de modul în care a debutat, lichenificarea poate lua la un moment dat un caracter de autoîntreţinere. Acest tip de manifestări cutanate nu apare decît la persoane cu predispoziţie congenitală, care au o tendinţă mai mare de a se scărpina la un stimul prurito-

Scanned with OKEN Scanner

gen. Un rol important în apariția și permanentizarea lichenificării îl au tensiunile emoționale.

Aspecte clinice. În toate formele de lichenificare pruritul este simptomul principal, luînd o amploare disproporționată față de modificările cutanate obiective. Evoluția este cronică, cu pusee paroxistice provocate de obicei de factori emoționali. Scărpinatul este violent, nestăpînit.

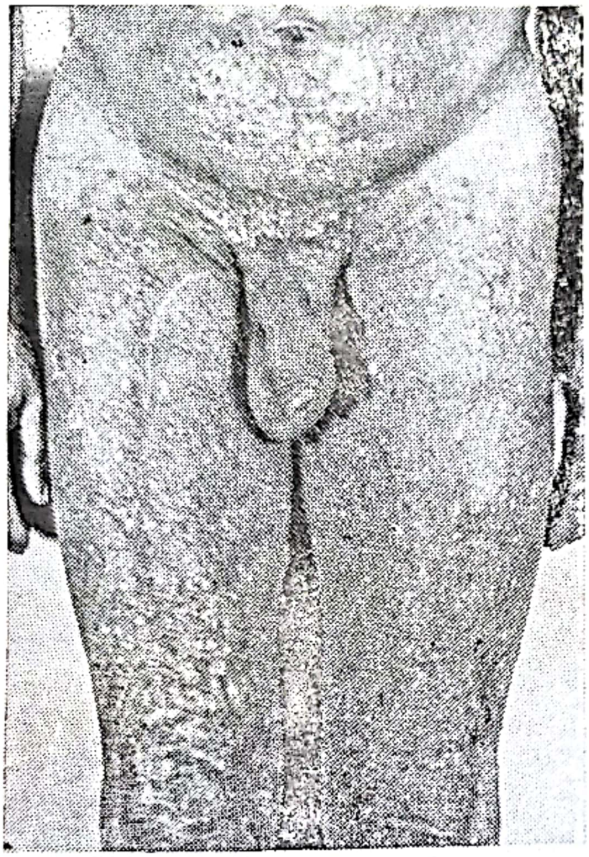


Fig. 7.39. — Neurodermită

În fazele de debut tegumentul este eritematos și discret edematos, cu accentuarea cadrilajului normal. Cu timpul eritemul și edemul se reduc, leziunea devine scuamoasă, îngroșată, escoriată, uneori pigmentată. La periferie placa eruptivă este înconjurată de papule lichenoide și o pigmentare ce se pierde în tegumentul normal.

Atît aspectul clinic cît și cel histopatologic variază după sediul și vechimea leziunilor. În mod constant se observă un epiderm îngroșat, cu hiperratoză și acantoză, creste papilare alungite, la care se adaugă uneori spongioză și mici zone de parakeratoză. În derm există un infiltrat inflamator cronic, iar în leziunile vechi se adaugă un grad de fribroză și un număr crescut de celule Schwann.

Lichenul simplu este rareori observat la copii; frecvența sa este maximă între 30 și 50 de ani, dar poate fi întîlnit oricînd după perioada adolescenței. Femeile sînt mai des afectate decît bărbații.

Neurodermita poate fi circumscrisă, cu un placard unic sau cu placarde multiple localizate simetric pe ceafă, la rădăcina coapselor, în plica poplitee, în jurul organelor genitale, pe fețele de extensie ale antebrațelor, iar alteori poate lua o formă difuză generalizată, în care tegumentele afectate, mai discret îngroșate decît în neurodermita circumscrisă, sînt uscate, brune, netede, strălucitoare.

Neurodermita regiunii cervicale posterioare este întîlnită mai ales la femei, extinzîndu-se uneori și la nivelul scalpului. Poate lua un aspect psoriaziform, cu numeroase scuame suprapuse. Suprainfecțiile sînt frecvente.

Neurodermita localizată la nivelul plicilor retroauriculare se caracterizează prin descuamare, crustificare și fisuri. Leziunile de la nivelul scalpului, cu tegument îngroșat, de aspect nodular, se asociază cu modificări ale firelor de păr, care sînt răsucite sau rupte. În zonele cu țesut subcutanat lax scărpinatul cronic poate da naștere unor plăci pseudotumorale cu suprafață verucoasă (lichenificare gigantă), cum se observă în regiunea genito-crurală.

Lichenul simplu se poate asocia cu psoriazisul, mai rar cu lichenul plan.

Scanned with OKEN Scanner

Lichenificările secundare complică diferite leziuni cutanate: complexul varicos de gambă, dermatita atopică, dermatitele cronice de contact, rubrofițiile cronice etc.

Diagnosticul nu pune probleme în mod obișnuit.

Leziunile simetrice ale membrelor sugerează lichenificarea secundară a unei dermatite de contact sau a unei rubrofiții.

Tratament. În lichenificarea primară se iau în considerație eventualii factori psihici și emoționali, căutîndu-se o reducere a stărilor tensionale. Se administrează sedative. În cazul unei infecții secundare se prescriu topice cu antibiotice. Cremele cu steroizi constitue tratamentul de elecție, aplicarea lor sub pansament ocluziv prevenind scărpinatul. În leziunile vechi se preferă preparatele cu reductoare (Locacorten Tar). Leziunile cronice circumscrise beneficiază de infiltrații intradermice cu corticoizi și crioterapie.

BIBLIOGRAFIE

BAUGHMAN R. D. — Prurigo mitis and prurigo nodularis, Clinical Dermatology, Editat de Demis D. J., MacGuire, Cambridge, 1979.

DOBSON R. — Exudative neurodermatitis, Clinical Dermatology, Editat de Demis D. J. Cambridge, MacGuire, 1979.

DOCKX P. — Le prurit, Essentialia, 1985, 22, 2, 13—19.

HERNDON J. H. — Pruritus, Dermatology Update, Elsevier, New York, 1982.

MEIGEL W. — Pruritus. Diagnose und Therapie, Praxisreihe, Sandoz, 1980.

MIYACHI Y. și col. — Prurigo nodularis. A possible relationship to atopy, *J. Dermatol.* 1980, 7, 281.

HAGERMARK O. — Pruritus. Pathogenesis and Therapeutic Trials, Proc. XVI-th Internat. Congr. Dermatol., Tokyo, May 1982, Editat de Kukita O., Tokyo University Press.

SONNICHSEN M., ZABEL R. — Hautkrankheiten, Diagnostik und Therapie, VEB Georg Thieme Verlag, Leipzig, 1976.

PILLSBURY D.M., HEATON L.C. — A Manual of Dermatology, W. B. Saunders Comp., Philadelphia, 1980.

SAUER C. G. — Manual of Skin Diseases, IV-th Ed., Lippincott Comp., Philadelphia 1980.

7.3.8. VASCULARITELE ALERGICE

Sub denumirea de vascularită alergică este cuprins un grup eterogen de manifestări care au la bază afectarea vaselor de calibru mic și mijlociu ale dermului și țesutului subcutanat, prin procese inflamatorii declanșate de reacții imunologice față de variați agenți etiologici, la persoane predispuse.

Din punct de vedere clinic vascularitele alergice se caracterizează prin manifestări cutanate variate, de la eritem sau papulă urticariană, pînă la leziuni purpurice și necrotice sau formațiuni nodulare profunde, leziunea cea mai caracteristică fiind purpura infiltrată, palpabilă.

În leziunile recente se evidențiază histopatologic balonizarea endoteliului vascular, necroza fibrinoidă a pereților și infiltratul perivascular polimorf cu predominența polimorfonuclearelor neutrofile cu nuclei picnotici și leucocitoclazie.

Angeitele necrotizante sînt observate frecvent în patologia cutanată, reprezentînd manifestarea cutanată a unei boli generale cu leziuni vasculare la nivelul mai multor organe sau o manifestare cutanată izolată, produsă de cele mai multe ori de către un mecanism general imunopatologic. Vascularitele cutanate pot deasemenea să apară ca un epifenomen în cursul unor dermatoze inflamatorii.

Scanned with OKEN Scanner

Sindroamele clinice cuprinse sub denumirea de vascularite alergice nu pot fi considerate ca entităţi patologice definite; ele nu reprezintă decît răspunsul cutanat la variate procese morbide ale vaselor mici din derm, produse de diferiţi agenţi etiologici, purtînd amprenta reactivităţii individuale a fiecărui bolnav.

În lipsa unor criterii fiziopatologice sigure, clasificarea vascularitelor alergice continuă să se bazeze pe aspectele clinice, histopatologice şi imunologice; nici una dintre clasificările propuse pînă în prezent nu poate fi complet satisfăcătoare (tabelul 7.V).

Mai recent Ryan şi Wilkison (1982) fac o clasificare anatomo-patologică a vascularitelor alergice (tabelul 7.VI).

Tabelul 7.V

Clasificarea anatomoclinică a vascularitelor (prof. A. Conu)

I. *Vascularite superficiale dermice:*
- Vascularitele nodulare Gougerot-Ruiter.
- Purpura exematidă.
- Eritema elevatum et diutinum.
- Parapsoriazisul varioliform Mucha-Habermann.
- Livedo reticularis cu noduli.
- Granulomul facial.

II. *Vascularite profunde hipodermice:*
- Eritemul nodos.
- Eritemul indurat Bazin.
- Hipodermitele nodulare subacute.

III. *Vascularite sistemice* (cutaneo-viscerale):
- Granulomatoza patergică Wegener.
- Granulomatoza alergică Churg şi Strauss.
- Panangeita necrozantă Zeek.
- Papuloza atrofiantă Degos.
- LES cu leziuni de tip angeitic.

Tabelul 7.VI

Clasificarea anatomo-patologică a vascularitelor (după Rayan şi Wilkinson)

I. *Vascularitele vaselor de calibru mic:*
1. Cu *infiltrat polinuclear*, în care proporţia dintre polinucleare şi limfocite este 4/1 (leucocitoclazic după Soter)
2. Cu *infiltrat limfocitar*, în care există de două ori mai multe limfocite decît polinucleare
3. Cu *infiltrat granulomatos* a) sistemice; b) localizate.

II. *Vascularitele vaselor de calibru mare:*
1. Cu infiltrat polinuclear de ex. poliarterita nodoasă.
2. Cu infiltrat limfocitar de ex. eritemul nodos.
3. Cu infiltrat granulomatos de ex. vascularita nodulară

Dacă se ia în consideraţie calibrul vaselor atinse, este evident că anumite afecţiuni interesează în mod caracteristic vase de calibru mic, mijlociu, sau mare, dar în alte afecţiuni, cum este periarterita nodoasă, sînt interesate vase de diferite calibre.

Teritoriul vascular afectat nu constituie, deasemenea, un criteriu satisfăcător. Împărţirea vascularitelor în două categorii: cutanate şi sistemice

Scanned with OKEN Scanner

nu mai este justificată, avînd în vedere faptul că există diferite trepte de exprimare ale aceluiași proces fiziopatologic la nivelul tegumentului și în alte organe.

Clasificarea fiziopatologică a vascularitelor este teoretic mai cuprinzătoare, incluzînd vascularite prin complexe imune, vascularite determinate de reacții imune celulare și categoria vascularitelor determinate prin alte mecanisme.

7.3.8.1. ETIOPATOGENIA VASCULARITELOR ALERGICE

O mare parte din aceste manifestări sînt expresia dermatologică a unor *boli de complexe imune*. Există multe analogii între unele leziuni din angeitele necrozante și cele din fenomenul experimental Arthus, sau boala serică experimentală, ale cărei manifestări sînt corelate cu depunerea de complexe imune în pereții vasculari. Purpura vasculară se observă în diferite afecțiuni, cum este lupusul eritematos diseminat, în care rolul complexelor imune a fost demonstrat.

În patogeneza complexă a vascularitelor inflamația determinată de complexele imune pare să constituie mecanismul principal. Mai pot interveni factori toxici, reacții anafilactice sau celulare, procese care adesea se intrică și care pot fi perpetuate de răspunsuri autoimune sau de reacții inflamatorii nespecifice.

Vascularite experimentale la iepure s-au obținut prin hipersensibilizare cu seruri terapeutice, cu antigene microbiene și diverse medicamente: sulfamide, penicilină, arsenicale, antiinflamatoare, etc. La acestea s-au adăugat observațiile clinice la bolnavi mari consumatori de medicamente. Singure sau în asociere cu alte antigene, medicamentele sînt o cauză frecventă a vascularitelor alergice. Angeitele necrozante cu această etiologie reprezintă aproximativ 40% din totalul cazurilor. De cele mai multe ori sînt pur cutanate. Numeroase medicamente au fost incriminate, în special antibioticele (penicilina), sulfamidele, acidul acetilosalicilic, barbituricele; hidantoina , chinidina etc.

Rolul infecțiilor a fost semnalat de numeroși cercetători, leziunile vasculare fiind adesea precedate de infecții acute ale căilor respiratorii superioare, de infecții cutanate cu streptococ beta-hemolitic și stafilococ auriu, sau asociate cu endocardite bacteriene, cu focare de infecție faringiene, dentare, pielonefrite asimptomatice colibacilare; îndepărtarea focarelor infecțioase a fost adesea urmată de vindecarea leziunilor. Rolul sensibilizării la proteinele bacilului Koch este de mult cunoscut. S-au descris de asemenea vascularite severe în lepra lepromatoasă, la bolnavi cu titru înalt de anticorpi, dar cu reactivitate celulară redusă, în care s-a incriminat rolul complexelor imune. Acestea au mai fost evidențiate în unele forme de piodermită gangrenoasă și alte vascularite asociate cu colită ulceroasă, după infecții cu Shigella și alte enterobacterii, după infecții gonococice, luetice etc., endotoxinele microbiene determinînd în aceste cazuri primele leziuni vasculare, care favorizează depunerea complexelor imune.

Ca și bacteriile, virusurile produc lezări ale vaselor prin mecanisme multiple: acțiune directă asupra endoteliului, aglutinarea trombocitelor, depuneri de fibrină, hemoliză și formarea de complexe imune. Vascularite cu complexe imune au fost evidențiate după hepatită epidemică, herpes, mononucleoză,

Scanned with OKEN Scanner

nifecţii cu mycoplasme şi ricketsii, în candidoză, malarie şi alte boli determinate de protozoare, de helminţi etc. Prin acelaşi mecanism mai pot interveni diferite alte alergene exogene: alimente, pneumalergene etc.

Vascularite prin conplexe imune au fost de asemenea semnalate în boli autoimune, în disglobulinemii, în deficite ale complementului, în hemopatii maligne şi unele neoplazii.

Complexele imune se formează prin interacţiunea antigenelor exogene sau endogene cu anticorpii lor specifici (IgG, IgM, IgA, IgE sau IgD). În general aceste complexe sînt îndepărtate rapid din circulaţie prin fagocitoză, eliminare transepidermică şi transfer la nivelul ganglionilor regionali. Antigenele mari, cu multipli determinanţi, pot lega mai multe molecule de anticorp, ducînd la formarea de reţele întinse ce facilitează interacţiunea cu complementul. Antigenele mici univalente însă, nu sînt capabile să formeze astfel de reţele şi nu vor putea activa complementul. În general complexele imune mari sînt cele mai capabile să determine leziuni tisulare, dacă nu sînt îndepărtate din circulaţie de către sistemul reticulo-endotelial. Clasa de anticorpi influenţează de asemenea proprietăţile complexelor imune. Astfel IgM şi IgG (sub clasele 1—3) sînt capabile să activeze complementul pe calea clasică. Unii anticorpi IgA activează calea alternă. IgD şi IgE aparent nu activează complementul.

Un alt aspect important al formării complexelor imune este relaţia lor molară. Complexele imune constituie în condiţii de echivalenţă sînt mai mari şi vor fi îndepărtate rapid. Se crede că, în general, complexele imune formate în exces moderat de antigen, sînt cele mai patogenice, pentru că rămîn timp îndelungat în circulaţie şi sînt destul de mari pentru a activa complementul. Prezenţa îndelungată a acestor complexe imune în circulaţie creşte riscul depunerii lor în ţesuturi. Fixarea lor se face în mod preferenţial la nivelul unor vase în prealabil lezate (de diabet, condiţii de stază, toxine) sau dilatate sub acţiunea aminelor vasoactive eliberate din mastocite prin mecanisme anafilactice. Complexele imune vor pătrunde prin spaţiile intercelulare lărgite în peretele vascular unde vor fixa şi vor activa complementul, cu scăderea consecutivă a complementemiei. Produsul de clivare al fracţiunii C5 şi complexul C5—6—7, substanţe puternic chemotactice pentru polinucleare, vor determina acumularea acestora în jurul zonei din vas afectate. Neutrofilele aderă la endoteliu, fagocitează complexele imune, dar produc şi lezări tisulare prin enzimele lor lizozomale (elastază, activatori ai kininelor, catepsină, proteine cationice şi activatori ai tromboplastinei) cu efecte vasodilatatoare, de creştere a permeabilităţii şi degradarea pereţilor vasculari. Complexele imune modifică pH-ul, produc dereglări enzimatice şi depolimerizarea membranei bazale, care apare îngroşată, cu densificări şi discontinuităţi ce permit exocitoza. Celulele endoteliale — celulele de şoc — sînt primele interesate; ele vor presta un efort funcţional crescut în condiţiile unui aport redus de oxigen.

Se produce ca urmare edem, exocitoză, trecerea complexelor imune în ţesuturile din jur. Fracţiunile C3A şi C5a stimulează şi degranulează mastocitele, iar histamina şi alţi mediatori eliberaţi vor contribui la accentuarea modificărilor vasculare.

Complexele imune exercită şi unele efecte de potenţare a procesului de coagulare; factorul XII este activat, trombocitele vor fi aglutinate şi vor elibera la rîndul lor amine vasoactive şi un fosfolipid procoagulant, factorul III plachetar. Depunerile de fibrinoid din pereţii vasculari şi ţesutul conjunctiv

Scanned with OKEN Scanner

din jurul lor pot fi rezultatul alterării procesului de formare şi depunere a fibrinei cît şi al unei fibrinolize incomplete, cu fragmente mari ce au efect leucocitotoxic, capabile să perpetueze în mod nespecific procesul inflamator.

Aceste fenomene biologice determină modificări histologice caracteristice. În prima etapă a reacţiilor de tip Arthus se observă edematierea şi vacuolizarea endoteliului vaselor afectate, aderarea trombocitelor agregate şi a leucocitelor la peretele vascular. Polinucleare neutrofile şi eosinofile se infiltrează în peretele devenit permeabil şi se răspîndesc în ţesutul înconjurător, prezentînd aspecte de picnoză şi leucocitoclazie. Se mai observă eritrocite extravazate. Lumenul vaselor este redus de trombusuri leucocitare şi trombocitare, la nivelul pereţilor apar depozite fibrinoide.

În afară de complexele formate cu antigene străine care se depun la nivelul vaselor în mod nespecific, pot avea loc şi reacţii imunologice specifice cu antigene proprii ale membranelor bazale vasculare puse în evidenţă în urma lezării endoteliului sau datorită asemănării lor cu unele antigene microbiene, cum sînt cele streptococice. Se mai pot depune la nivelul vaselor complexe imune formate în circulaţie cu alte autoantigene, cum este ADN-ul, în lupusul eritematos diseminat, sau cu antigene tumorale.

Formarea de complexe imune poate să aibă loc şi la nivelul ţesuturilor, aproape de poarta de intrare a antigenului, cînd acesta este injectat sau cînd este eliberat local dintr-un focar de infecţie, anticorpul fiind transportat pe cale sanguină.

Prin imunofluorescenţă directă şi microscopie electronică s-a evidenţiat prezenţa imunoglobulinelor, a complementului şi a fibrinei în pereţii vaselor afectate. În rare cazuri s-a putut evidenţia şi antigenul sensibilizant. Studii de imunofluorescenţă şi microscopie electronică pe biopsii repetate de la nivelul unor leziuni activate prin injectarea locală de histamină, au permis observarea cineticii fenomenelor: la o oră se poate observa prezenţa de imunoglobuline şi a fracţiunii C3; la 4 ore apare un infiltrat celular mixt (monocite şi polinucleare); la 8 ore survine un aflux bogat de polinucleare şi se notează diminuarea progresivă a complexelor imune şi a complementului; la 24 de ore nu mai persistă decît polinucleare şi resturi celulare, imunofluorescenţa este negativă. Într-un stadiu mai tardiv survine o aglomerare de celule mononucleate (monocite, limfocite, rare plasmocite) care asigură fagocitarea complexelor imune şi a resturilor nucleare.

S-a demonstrat deasemenea, la bolnavii cu vascularită necrotizantă, prezenţa unei substanţe serice, capabilă să activeze complementul in vitro (activitate anticomplementară). Acești bolnavi prezintă adesea hipocomplementemie, uneori şi crioglobuline. Prin asocierea mai multor metode de evidenţiere a complexelor imune s-a reuşit demonstrarea lor la 68% din bolnavii cu vasculare necrotizante (studiu OMS). Unii autori semnalează prezenţa complexelor imune circulante şi la 41% din bolnavii cu vascularită limfocitară, fapt pentru care nu s-a găsit încă o explicaţie plauzibilă.

Vascularitele corelate cu reacţii de imunitate celulară.

Preponderenţa limfocitelor în infiltratele din unele vasculare profunde nodulare indică intervenţia unei reacţii de hipersensibilitate tardivă celulară. În unele din aceste cazuri s-a pus în evidenţă depunerea de complexe imune fără prezenţa complementului, al cărui titru seric rămîne normal. Se

Scanned with OKEN Scanner

pare că unele complexe, care nu fixează complementul, pot intra direct în legătură cu receptorii de pe membrana limfocitelor care vor fi activate, liberînd limfokine ce mediază reacţia inflamatorie. Factorul de inhibare a migrării macrofagelor reţine monocitele la nivelul şi în jurul vaselor. Monocitele eliberează la rîndul lor mediatori solubili şi enzime cu acţiune distructivă asupra pereţilor vasculari.

Formarea de granuloame cu histiocite şi celule gigante este un aspect tardiv, observat mai adesea în leziunile profunde de la nivelul paniculului adipos. Vascularitele granulomatoase, cum este sindromul Wegener, traduc scăderea potenţialului de fagocitoză al SRE şi reducerea factorilor opsonizanţi, în condiţii de stază vasculară.

Degradarea incompletă a antigenelor în condiţii de hipoxie sau în prezenţa unui exces de anticorpi poate fi de asemenea o cauză de apariţie a granuloamelor, în general un efort neizbutit de îndepărtare a complexelor imune.

Vascularitele determinate prin alte mecanisme. În afară de cele menţionate, alte fenomene pot fi incriminate în apariţia vascularitelor alergice. În unele cazuri intervine mecanismul nespecific al fenomenului Sanarelli-Schwartzmann. Endotoxine bacteriene produc alterarea celulelor endoteliale cu formarea de microtrombi fibrinoşi şi plachetari. Agregatele de trombocite eliberează mediatori care determină vasodilataţie şi aflux leucocitar cu efecte asupra pereţilor vasculari.

Se poate de asemenea ca leziunile endoteliilor vasculare să fie produse printr-o reacţie citotoxică celulară dependentă de anticorpi.

Numeroşi factori care perpetuează procesul inflamator de la nivelul vaselor (reacţii autoimune, crioglobuline, proteine de fază acută) favorizează trecerea vascularitelor acute în forme cronice.

Deşi cunoştinţele actuale nu permit o clasificare sigură, pe baze fiziopatologice, a vascularitelor alergice, schema propusă crează un cadru care ne permite înţelegerea mai completă a variatelor tipuri de manifestări vasculare alergice.

Intervenţia mecanismelor etiopatogenice menţionate în producerea vascularitelor alergice pare să fie favorizată de factori de teren. Prevalenţa la bolnavii cu vascularite necrozante şi boli de colagen a unor antigene HLA (A—11, BW—35) a căror corelaţie cu genele implicate în răspunsul imun este cunoscută, sugerează intervenţia factorilor genetici.

7.3.8.2. MANIFESTĂRILE CLINICE ALE VASCULARITELOR ALERGICE

Vascularitele leucocitoclazice ce caracterizează prin erupţii polimorfe, leziunea cea mai tipică fiind o papulă eritematoasă şi purpurică care nu se palidează la presiune, cunoscută sub denumirea de „purpură palpabilă". Este un element purpuric bine delimitat, cu infiltraţie superficială, caracter care o deosebeşte de alte leziuni purpurice.

Vascularitele alergice Gougerat-Ruiter sînt formele cele mai frecvente de vascularite cutanate alergice care pot interesa, ocazional, şi alte organe. Se caracterizează printr-o mare varietate de leziuni, cu evoluţie acută, subacută sau cronică. Forma acută este precedată adesea de infecţii microbiene, focarele minore de infecţie fiind adesea la originea acestor manifestări, care se ameliorează după asanarea lor.

Scanned with OKEN Scanner

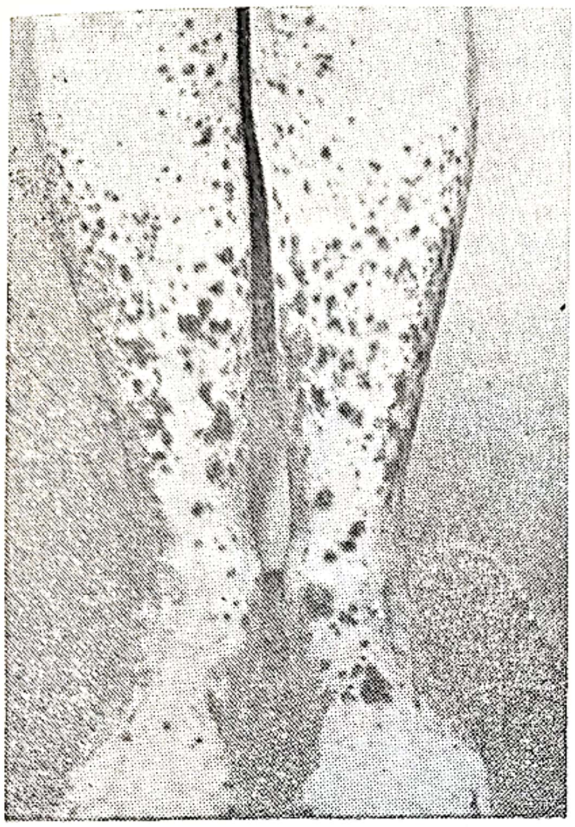


Fig. 7.40. — Vascularită alergică Gougerot-Ruiter cu purpură, noduli și necroză

Fig. 7.41. — Aspect histopatologic de vascularită leucocitoclazică

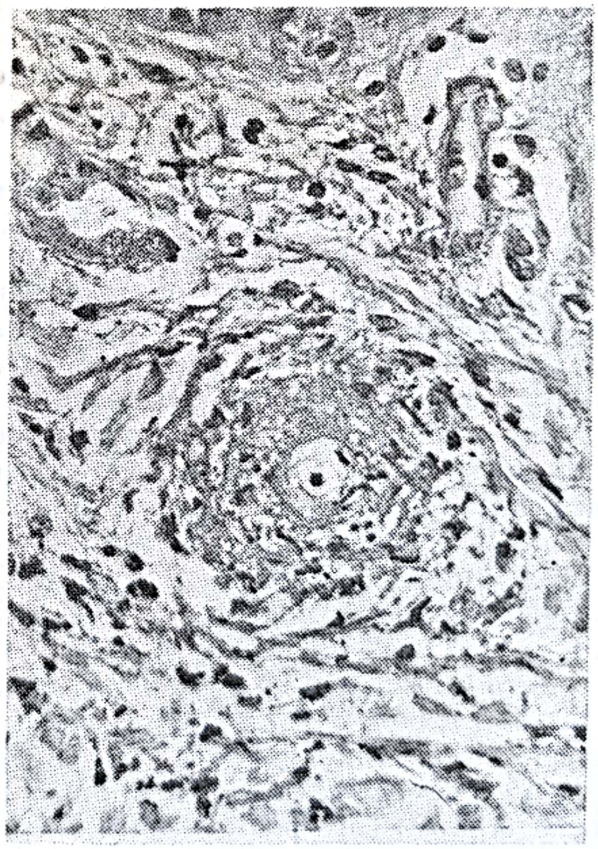


Fig. 7.42. — Vascularită leucocitoclazică. Endoteliu vascular îngroșat, degenerescență fibrinoidă și infiltrat predominant polinuclear

Scanned with OKEN Scanner

În formele incipiente ale bolii predomină leziunile purpurice abia palpabile, de dimensiuni variabile dela 1 mm pînă la cîțiva cm. În evoluție erupția purpurică de diferite intensități ia un aspect polimorf. Se asociază adesea mici noduli dermici, macule eritematoase sau eritemato-edematoase de aspect urticarian, uneori în cocardă, asemănătoare cu cele din eritemul polimorf.

Fig. 7.43. — Vascularită alergică. Depuneri de imunoglobuline în peretele vascular

Asocierea acestor trei tipuri de leziuni a fost denumită „trisomptomul Gougerot".

Papulele purpurice pot fi centrate de mici zone necrotice. În formele mai severe se adaugă vezicule și bule, care se dezvoltă obișnuit pe fondul purpuric și au un conținut hemoragic. Bulele se sparg lăsînd ulcerații escarotice mai mult sau mai puțin profunde.

Leziunile se localizează preferențial la nivelul membrelor inferioare, ortostatismul avînd întotdeauna un rol agravant. Mai rar erupția se întinde pe abdomen, la membrele superioare, uneori la trunchi și la față. Leziunile sînt de obicei multiple, dar în unele cazuri se limitează la cîteva elemente. Rareori erupția tinde să se generalizeze. Erupția purpurică cu elemente mici este de regulă asimptomatică. Leziunile mai mari, nodulare, și cele ulceroase sînt adesea dureroase și se asociază cu edemul gleznelor sau al întregii gambe. Erupțiile acute pot fi însoțite de afectarea stării generale, febră, cefalee, artralgii, greață. Evoluția este imprevizibilă, variind de la caz la caz. Poate să existe un singur puseu acut care durează 2—4 săptămîni, sau apar pusee repetate timp de luni sau ani de zile. Fiecare recidivă este determinată de formarea de complexe imune, și nu poate fi prevenită decît prin îndepărtarea antigenulni, atunci cînd acest lucru este posibil.

Forma subacută se caracterizează printr-o erupție în care predomină leziunile purpurice și papuloase ce pot conflua, formînd plăci asemănătoare cu cele din eritema elevatum. Mai pot apare noduli și mici zone necrotice.

Persistența erupției într-un interval mai lung de trei luni caracterizează forma cronică, care poate evolua continuu sau în pusee recidivante. Forma

Scanned with OKEN Scanner

cronică se poate prezenta sub aspectul trisimptomului Gougerot, cu pete eritematoase, leziuni purpurice și mici noduli dermici, la care se pot asocia uneori papule urticariene. Erupția, localizată pe orice zonă de tegument, cu precădere la nivelul membrelor inferioare, poate persista luni sau chiar ani de zile, cu apariția intermitentă de noi leziuni. Starea generală nu este afectată. Aceste forme prelungite se pot însoți de pigmentarea brun-gălbuie a gambelor. Anamneza, aspectele clinice, evoluția și datele paraclinice permit precizarea diagnosticului.

Examenul histopatologic este de obicei caracterizat de modificări ce interesează arteriolele, venulele și capilarele. Vasele sînt dilatate, cu endoteliul balonizat; se pot observa capilare trombozate, extravazare de eritrocite și hemosiderină. Sînt prezente semne caracteristice de vascularită leucocitoclazică: necroză fibrinoidă a pereților vasculari și infiltrat perivascular cu neutrofile parțial dezintegrate, cu nuclei picnotici sau fragmentați (praf nuclear). Cînd infiltratul polinuclear este situat în dermul superficial el poate forma pustule subepidermice. Se observă de asemenea depozite fibrinoide perivasculare și proliferarea fibroblaștilor.

În cazul în care infiltratul polinuclear perivascular este modificarea predominantă, se vorbește de angeită leucocitoclazică; dacă necroza fibrinoidă este semnul major, se preferă termenul de angeită necrotizantă.

Imunofluorescența directă permite evidențierea de imunoglobuline și complement la nivelul peretelui vascular în cazul leziunilor incipiente. Microscopia electronică pune în evidență afectarea predominantă a venulelor postcapilare care prezintă endotelii voluminoase cu vezicule de pinocitoză și vilozități citoplasmatice, un material granulos electronodens în lumenul vascular și o substanță amorfă, granuloasă care se insinuează printre celulele endoteliale și pericite, celulele perivasculare alterate, fragmente nucleare și citoplasmatice alături de mase dense de fibrină. Fibrina este prezentă și la nivelul fibrelor de colagen și elastice.

Aceleași modificări histopatologice se observă și în cazul interesării altor organe.

Diagnosticul diferențial se face cu leziunile cutanate din endocardita bacteriană subacută sau din septicemia meningococică, și prezintă o deosebită importanță pentru evitarea confuziilor și administrarea de corticoizi în aceste infecții grave. Purpura trombocitopenică, cea din policitemii, ca și leziunile cutanate din lupusul eritematos diseminat și din disglobulinemii se exclud cu ajutorul examenelor de laborator. Tuberculidele papulo-necrotice, spre deosebire de leziunile din vascularită, sînt monomorfe, fără componentă purpurică, și lasă cicatrice. Eritemul polimorf este uneori greu de diferențiat de formele acute sau subacute de vascularită. Poliarterita nodoasă prezintă semne ale interesării vaselor profunde cu apariția de anevrisme, rupturi și tromboze, iar manifestările sistemice sînt deosebit de severe.

Tratament. Nu există un tratament specific al acestei forme de vascularită. Cînd se depistează un focar microbian acesta trebuie îndepărtat, observîndu-se în unele din aceste cazuri resorbția leziunilor.

Efectul corticoterapiei este variabil, ca și al altor tratamente. Dapsona a fost folosită în unele cazuri cu rezultate foarte bune.

Se recomandă repaus la pat și evitarea expunerii la frig.

Purpurele vasculare sînt produse cel mai adesea printr-un mecanism imunologic. Toate tipurile de reacții alergice pot determina leziuni vasculare,

Scanned with OKEN Scanner

fie că antigenul în cauză este o componentă a peretelui vascular sau o substanță exogenă fixată la nivelul vasului.

Purpura reumatoidă Henoch-Schönlein a fost desprinsă dintre celelalte vascularite superficiale și descrisă ca o entitate aparte, caracterizată printr-o erupție cutanată urticariană și purpurică, asociată cu artrite și simptomatologie gastrointestinală, la care se pot adăuga manifestări renale.

Fig. 7.44. — Purpură vasculară

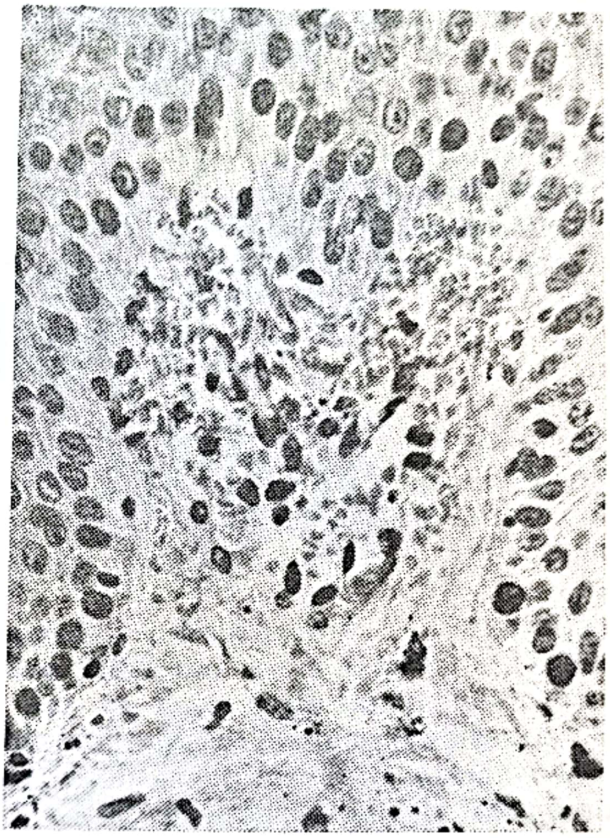


Fig. 7.45. — Vascularită purpurică cu sufuziuni sanguine în dermul papilar

Boala este mai frecventă la copiii între 4 și 8 ani, de sex masculin, cu incidență maximă în anotimpul rece. Poate fi observată și la adulți.

Aspecte clinice. Apariția bolii este precedată de o serie de semne prodromale: cefalee, anorexie, febră. Debutul este acut cu artralgii, dureri abdominale și erupție cutanată care pot surveni dintr-odată sau succesiv, uneori izolat. Erupția, localizată mai frecvent pe fețele laterale ale membrelor inferioare, mai rar pe cele superioare, pe fese, ocazional la față, sau la nivelul mucoasei bucale, debutează cu macule eritematoase, dintre care unele retrocedează, în timp ce altele devin papuloase-urticariene și purpurice.

În evoluție erupția devine polimorfă; se asociază peteșii, macule, papule infiltrate, plăci urticariene, mai rar elemente necrotice.

Adesea s-au observat edeme la nivelul gleznelor, al pumnilor, pe dosul mîinilor. La copii poate să apară precoce edem al scalpului și al regiunii periorbitale.

La adult manifestările cutanate, articulare și abdominale sînt asemănătoare cu cele de la copil; atingerea renală a fost mai des observată. Majoritatea bolnavilor prezintă simptome abdominale de diferite intensități (vomă,

Scanned with OKEN Scanner

colică, diaree sanguinolentă) sugerînd uneori un abdomen acut. Poliartralgiile au evoluție recurentă, interesează genunchii, coatele, și articulațiile mici ale mîinilor, migrînd de la o articulație la alta. Uneori survin hidartroze.

Cele mai grave manifestări ale bolii sînt cele renale. Hematuria și proteinuria, frecvent observate, au deobicei un caracter tranzitoriu. Glomerulonefrita cronică este rară; se poate asocia cu manifestări neurologice.

Histopatologic, leziunile recente prezintă caracterele vascularitelor leucocitoplazice, cu depuneri de fibrină și extravazare de eritrocite. În stadiile mai tardive predomină infiltratele mononucleare. Leziunile renale, cînd există, iau aspectul glomerulonefritei proliferative în focar.

Prin imunoflorescență s-au evidențiat depozite de IgA, complement și factorul B properdinic.

Boala evoluează cu episoade de cîteva săptămîni care recidivează în 50% din cazuri timp de ani de zile. Prognotisticul depinde de gravitatea afectării renale.

Etiopatogenie. Purpura Henoch-Schönlein este considerată în prezent o boală de complexe imune asociată cu infecții microbiene și virotice ale tractului respirator, cu hipersensibilizări alimentare și medicamentoase.

Boala evoluează cu viteză de sedimentare a eritrocitelor crescută, cu leucocitoză, creșterea concentrației de IgG în ser, care poate fi corelată cu plasmocitoză medulară (evidențiată în unele cazuri).

Deficiența fracțiunii C2 a complementului, semnalată în ultimul timp, este considerată ca un factor predispozant. Rolul IgA, a cărui creștere este deasemenea semnalată tot mai frecvent, nu a fost încă explicat.

Diagnostic. În prezența sindromului complet, diagnosticul nu ridică probleme. Manifestările cutanate pot fi confundate cu erupții medicamentoase, cu eritemul polimorf, urticaria, sau cu manifestări din cadrul septicemiei meningococice.

Tratament. Boala nu are un tratament specific care să modifice evoluția și să reducă incidența complicațiilor renale. Repaosul la pat este esențial. Coexistența unor infecții streptococice impune tratament cu penicilină. Corticoterapia determină o ameliorare a simptomatologiei subiective, dar nu modifică purpura. În afectările renale se apreciază utilitatea tratamentului cu citostatice și heparină.

Edemul hemoragic acut, în cocardă, al sugarului este o varietate de purpură reumatoidă care apare brusc după infecții respiratorii, vaccinări sau după administrarea de medicamente. Manifestarea este acută, cu febră, edem inflamator al extremităților, peteșii și echimoze, manifestări care retrocedează în 8—12 zile.

Purpura eczematidă se caracterizează printr-o erupție constituită din macule eritemato-scuamoase și purpurice, localizate mai frecvent la nivelul membrelor inferioare. Boala este întîlnită mai frecvent la bărbați adulți.

Aspect clinic. Erupția apare mai întîi în jurul gleznelor, extinzîndu-se apoi la gambe și coapse, cu posibilitatea de a se generaliza la întreg tegumentul cu excepția feței. Este constituită din elemente purpurice punctiforme, izolate sau aglomerate, de culoare care variază de la roșu-închis la brun-gălbui, la care se asociază macule eritematoase cu descuamare pitiriaziformă. După o evoluție de cîteva luni pot surveni ameliorări spontane, urmate de recidive.

Scanned with OKEN Scanner

Histopatologic se caracterizează prin reacții inflamatorii în jurul vaselor sanguine din corionul superficial, cu infiltrat limfohistiocitar și extravazare de hematii. Se observă spongioză la nivelul epidermului.

În etiopatogenia acestor manifestări s-au incriminat sensibilizările microbiene, medicamentoase, alimentare și sensibilizări de contact. Diagnosticul diferențial se face cu alte tipuri de purpură care, în general, nu se însoțesc de prurit și prezintă modificări biologice semnificative. Tratamentul cortizonic acționează favorabil. Topicele cu steroizi, aplicate sub pansament ocluziv, determină o ameliorare a manifestărilor.

Purpura hiperglobulinemică descrisă de Waldenström este întîlnită îndeosebi la femei de vîrstă mijlocie.

Clinic se prezintă sub forma unei purpure peteșiale, infiltrate, localizată la nivelul membrelor inferioare. Mai rar se poate observa un trisimptom Gougerot cu noduli dermici, macule purpurice și plăci eritematoase, la care se pot adăuga uneori livedo și urticarie. Elementele eruptive se șterg lăsînd cicatrice pigmentate. S-au mai semnalat manifestări de tipul sindromului Raynaud, artralgii, uneori adenopatii, hepatosplenomegalie, eventual neuropatie periferică.

Examenele paraclinice evidențiază creșterea vitezei de sedimentare a eritrocitelor, creșterea concentrației de proteine totale, hipergamaglobulinemie (30—40 g/l), cu predominența IgG. Se evidențiază complexe imune circulante, anticorpul fiind de obicei monoclonal. Se asociază anomalii disimunitare și prezența de autoanticorpi (anti-ADN, anti-tiroidă, antifibre musculare).

Purpura hiperglobulinemică evoluează în pusee recidivante timp de ani de zile, cu un prognostic benign. Există cazuri în care se asociază o boală autoimună (sindromul Gougerot-Sjögren, lupus eritematos diseminat, poliartrită reumatoidă).

Vascularita urticariană. Termenul de vascularită urticariană se aplică cazurilor de urticarie recidivantă care prezintă caracterele histopatologice ale vascularitelor necrotizante. Sindromul descris de Mac Duffie afectează predominent femeile și poate fi diferențiat de urticaria obișnuită prin caracterul mai persistent al leziunilor care lasă adesea pete purpurice reziduale și descuamare, semn al extravazării de hematii.

Destul de frecvent sînt prezente semne ale interesării sistemice, precum artralgii, artrite sau tulburări gastrointestinale. Rareori se descriu manifestări renale.

Erupția urticariană cu caracter recurent poate afecta orice parte a tegumentelor și membranele mucoase. Frecvența episoadelor urticariene este foarte variabilă (de la odată pe zi la odată pe lună). Evoluția bolii este de obicei cronică și poate varia de la trei luni la 25 de ani. Leziunile individuale sînt adesea ușor dureroase, sau se însoțesc de o senzație de arsură. Ele pot avea o durată mai mare decît cele observate în urticaria cronică obișnuită și la unii bolnavi pot persista chiar 72 de ore. Vasculita urticariană este foarte frecvent asociată cu artralgii sau cu artrita mai multor articulații periferice. În unele cazuri există o concomitență a leziunilor urticariene cu cele articulare. La unii bolnavi s-a observat apariția și a altor simptome cutanate, cum sînt eritemul macular, focare purpurice, livedo reticular și angioedem. La alți bolnavi, cu forme mai severe, pot surveni simptome sistemice supli-

Scanned with OKEN Scanner

mentare, cum sînt durerile abdominale periodice însoțite de greață și diaree, febră, adenopatii, și, foarte rar, glomerulonefrită difuză.

Aspecte histologice. Spre deosebire de aspectele destul de puțin specifice observate în urticaria comună, histologia vasculitei urticariene este caracterizată de prezența unei angeite leucocitoclazice. Cu ajutorul metodelor de imunofluorescență se pot pune în evidență depuneri de imunoglobuline M și de proteine din complexul complementului în pereții vaselor sau/și la nivelul joncțiunii dermo-epidermice.

Frecvent se evidențiază o creștere importantă a vitezei de sedimentare a eritrocitelor, care în urticaria comună cronică este normală. Eozinofilia, prezența complexelor imune circulante, a crioglobulinelor, a anticorpilor antinucleari și a hipergamaglobulinemiei cu predominență de IgG pot fi de asemenea observate, dar nu constituie caracteristice diagnostice ale sindromului. S-a evidențiat de asemenea hipocomplementemie persistentă în 50% din cazuri, uneori deficit selectiv de C1q.

Vascularita urticariană, ca și alte vascularite leucocitoclazice, se încadrează în tipul III de reacții de hipersensibilitate.

Diagnosticul vascularitei urticariene se bazează pe caracterele histopatologice, completate de modificările imunopatologice. Diagnosticul diferențial se face în primul rînd cu formele comune de urticarie cronică, pe baza datelor menționate. Trebuie de asemenea deosebită de lupusul eritematos care poate să se însoțească de leziuni cutanate urticariene.

Tratament. În mod obișnuit bolnavii care prezintă vasculită urticariană nu răspund la tratamentul cu antihistaminice și pot necesita administrarea unor doze mari de corticosteroizi pentru a obține un control al simptomelor cutanate și sistemice. În unele cazuri s-au obținut rezultate prin asocierea de prednisolon și Dapsone. Indomethacina este de asemenea eficace în unele cazuri de vasculită urticariană. Se pot asocia, la nevoie, și imunosupresive.

Vascularita hipocomplementemică — Mac Duffie. Această boală, întîlnită la femei în jurul vîrstei de 45 de ani, se caracterizează printr-o erupție cutanată urticariană sau maculopapuloasă-purpurică localizată de obicei la nivelul membrelor inferioare, și zone angioedematoase.

Se asociază dureri abdominale și artralgii care au însă o evoluție regresivă, și semne neurologice sau renale (glomerulonefrită mezangiocapilară de intensitate minimă).

Examenul histopatologic evidențiază modificări caracteristice de vascularită leucocitoclazică interesînd mai ales venulele postcapilare. Prin imunofluorescență se observă rar depunerea de imunoglobuline și complement în pereții vaselor din derm și la nivelul membranei bazale.

Manifestarea poate fi individualizată prin anomaliile sistemului complementului, constînd în scăderea marcată a complementului total și a fracțiunilor C1r, C1s, C4, C2 și C3. S-au evidențiat de asemenea complexe imune circulante și precipitine, printre care IgG monomerice care leagă C1q prin receptorii Fc.

Mecanismul fiziopatologic al bolii nu a fost precizat. Se presupune că există o anomalie primitivă a sistemului complementului care favorizează apariția de infecții cronice, cu formarea de complexe imune răspunzătoare de consumul exagerat al complementului.

Angeita necrotizantă purpurică din crioglobulinemii. Crioglobulinele sînt imunoglobuline serice care precipită la frig și se redizolvă la cald. Ele pot

Scanned with OKEN Scanner

fi de trei tipuri: monoclonale; mixte, cu multiple componente, dintre care unul este monoclonal, și crioglobulinele mixte cu imunoglobuline policlonale.

Crioglobulinele se asociază cu diferite afecțiuni: colagenoze, sindroamele proliferative limfoplasmocitare (mielom, boala Waldenstrőm), unele boli hepatice și infecțioase.

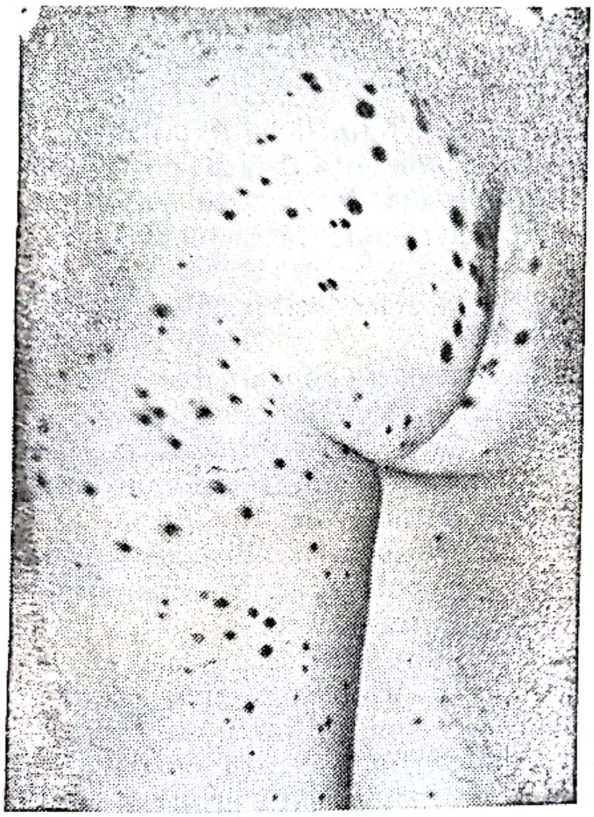


Fig. 7.46. — Vascularită necrotică generalizată

Fig. 7.47. — Vascularită ulcero-necrotică generalizată

Purpura cu angeită necrotizantă este manifestarea cutanată cea mai frecvent întîlnită în crioglobulinemie. Are o evoluție cronică recidivantă pe perioade de ani de zile, agravată uneori de frig și asociată cu manifestări vasomotorii (sindrom Raynaud, acrocianoză, livedo reticular).

Existența altor manifestări clinice neurologice (neuropatie senzitivo-motorie), sau renale (glomerulonefrită, insuficiență renală) conferă bolii gravitate.

Boala se poate prezenta sub forma unui complex simptomatic denumit „purpura poliartritică crioglobulinemică" care se caracterizează prin purpură maculoasă infiltrată, puțin influențată de frig, dar sensibilă la ortostatism. În unele cazuri erupția este constituită din elementele trisimptomului Gougerot la care se asociază elemente în cocardă, leziuni veziculo-buloase, ulcerații, necroze ale extremităților. Erupția se localizează de predilecție la nivelul membrelor inferioare dar se poate extinde la fese, abdomen și la membrele superioare. Coexistă adesea leziuni urticariene și manifestări de tip Raynaud, influențate de frig. În 50% din cazuri apar artralgii, o neuropatie periferică,

Scanned with OKEN Scanner

atingere renală (sindrom nefrotic acut sau cronic, cu hematurie și proteinurie ce evoluează spre insuficiență renală). Se mai pot asocia hepatosplenomegalie și adenopatii periferice.

Pe plan biologic există o crioglobulinemie mixtă, de obicei IgG-IgM, în care imunoglobulina M, mono- sau policlonală, are activitate îndreptată

Fig. 7.48. — Eritema elevatum et diutinum

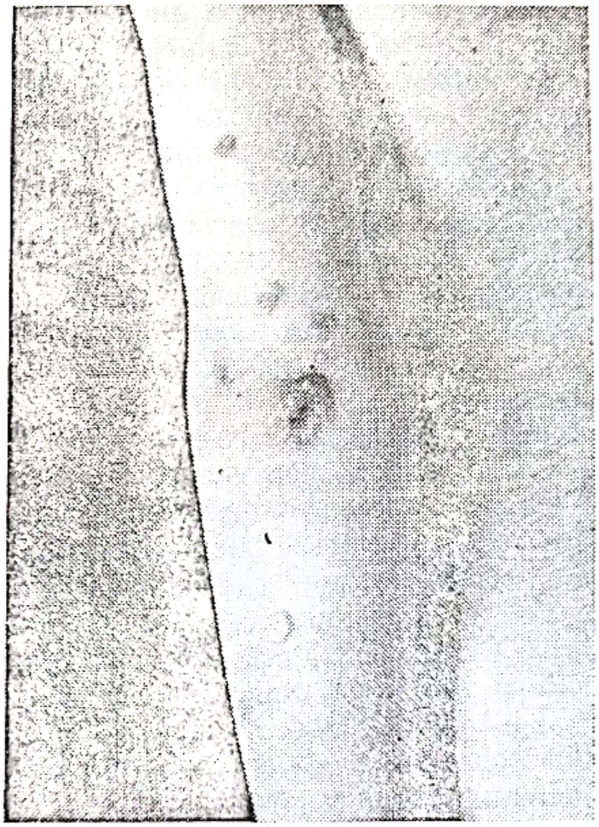


Fig. 7.49. — Eritema elevatum et diutinum

împotriva fragmentului Fc al imunoglobulinei G. Se evidențiază deasemenea hipergamaglobulinemie, scăderea concentrației complementului, uneori prezența factorului reumatoid și/sau prezența anticorpilor anti-ADN.

Evoluția este cronică recidivantă iar prognosticul este în funcție de atingerea renală.

În crioglobulinemiile mixte policlonale, purpura vasculară cu evoluție cronică este singura manifestare. În unele din aceste cazuri se evidențiază scăderea primelor fracțiuni ale complementului seric, ca rezultat al activării lui pe cale clasică în prezența complexelor imune.

Forme localizateale vascularitelor cutanate. Erythema elevatum, colesteroza extracelulară și granulomul facial prezintă leziuni de vascularită cu modificări importante ale endoteliului vascular și un oarecare grad de leucocitoclazie. Entități clinice diferite, aceste manifestări se aseamănă prin caracterul lor histopatologic.

Erythema elevatum este o manifestare rară, care poate fi considerată ca o vascularită cu grad redus de citoclazie, cu evoluție cronică și vindecare lentă, cu producerea unor cicatrice fibroase.

Scanned with OKEN Scanner

Aspecte clinice. Erupţia debutează prin leziuni papuloase sau nodulare pe dosul mîinilor, mai rar pe feţele de extensie ale genunchilor şi coatelor, în jurul gleznelor şi a încheieturii mîinilor, pe fese, cu distribuţie simetrică.

Se formează în continuare plăci infiltrate voluminoase de formă neregulată, inelare sau circinate. Moi la început, leziunile se fibrozează, luînd o consistenţă dură. Uneori leziunile se vindecă fără să lase cicatrice. S-au mai semnalat leziuni veziculoase şi buloase, ulceroase şi vegetative, considerate ca manifestare a unei forme de trecere spre pyoderma gangrenosum sau alte forme de vascularite leucocitoclazice.

Leziunile se accentuează la frig, cînd apar senzaţii dureroase şi de arsură, şi se pot asocia cu artralgii.

Histopatologic modificările sînt absolut patognomonice. Se observă un infiltrat dens perivascular, predominent cu neutrofile, cu leucocitoclazie discretă, la care se asociază cîteva eozinofile, celule mononucleare şi plasmocitare. Endoteliile vasculare sînt umflate iar în peretele vascular se remarcă prezenţa de eozinofile care alcătuiesc un înveliş la exterior. În fazele mai tardive fibroza înlocuieşte parţial elementele celulare.

Aspectele histologice diferă de cele întîlnite în alte forme de vascularite alergice prin gradul de proliferare capilară şi prin degenerescenţa fibrinoidă. Prezintă o infiltraţie cu eozinofile mai redusă decît granulomul facial.

În etiopatogenia acestei forme de vasculară s-au incriminat sensibilizări microbiene streptococice sau colibacilare. În unele cazuri s-a semnalat prezenţa de proteine serice anormale, crioglobuline şi depozite de IgA la nivelul membranei bazale, ceea ce sugerează, alături de sensibilitatea la Dapsonă, o asemănare cu dermatita herpetiformă.

Diagnosticul diferenţial se face cu granulomul facial cu localizare diferită şi infiltrare mai intensă; cu granulomul, inelar, care prezintă leziuni mai intens colorate, mai persistente şi cu histopatologie diferită; cu reticulohistiocitomul şi sarcoidoza, care au modificări histopatologice diferite; cu lichenul plan hipertrofic şi cu xantoamele, de care se deosebeşte prin culoare şi existenţa unor leziuni tipice cu localizare preferenţială. Dermatoza neutrofilică poate fi foarte asemănătoare cu erythema elevatum dar prezintă localizări diferite şi se însoţeşte de febră, leucocitoză iar aspectul histopatologic permite precizarea diagnosticului.

Colesteroza extracelulară este o boală rară, considerată în prezent ca o variantă a vascularitei erythema elevatum, manifestările clinice fiind foarte asemănătoare. Pe faţa dorsală a extremităţilor se dezvoltă plăci numulare şi noduli purpurici cu centrul brun-gălbui. Erupţia se extinde pe coapse, trunchi şi extremitatea cefalică şi ia un aspect mai polimorf prin apariţia de macule brun-violete, excoriaţii şi leziuni cicatriciale. Uneori erupţia prezintă asemănări cu eritemul polimorf.

Histopatologia pune în evidenţă un aspect asemănător cu stadiul de fibroză din erythema elevatum, la care se adaugă depozite de material lipidic dublu refractar, intra şi extracelular. În ceea ce priveşte patogeneza, lipidele, în cea mai mare parte formate din colesterol, par să se depună în mod secundar la nivelul unor leziuni de erythema elevatum.

Manifestarea are o evoluţie cronică, benignă, unele leziuni dispărînd spontan.

Granulomul facial (granulomul cu eozinofile) este considerat în prezent o varietate de vascularită în care eozinofilele sînt bogat reprezentate în infil-

Scanned with OKEN Scanner

tratul perivascular. Nu se asociază cu leziuni sistemice şi, ca şi celelalte forme de vascularită, este o manifestare cronică dar benignă.

Caractere clinice. Leziunile, puţine la număr, se localizează la nivelul nasului, frunţii sau obrazului, sub forma unor plăci sau noduli moi, bine delimitaţi, de culoarea normală a pielii sau purpurici. Orificiile foliculare sînt dilatate; se observă telangiectazii şi descuamare. Leziunile sînt obişnuit asimptomatice dar unii bolnavi semnalează un prurit discret, senzaţie de arsură sau dureri. Ocazional poate afecta şi alte zone ale tegumentelor: spatele, mîinile.

Din punct de vedere histologic se observă un infiltrat polimorf dens la nivelul dermului superficial, care se extinde în profunzime. Caracteristica acestui infiltrat este demarcaţia netă faţă de epiderm printr-o bandă îngustă de colagen normal. Infiltratul este constituit din eozinofile şi neutrofile, prezentînd adesea leucocitoclazie la care se adaugă un număr variat de histiocite, limfocite, plasmocite şi mastocite. Se mai observă eritrocite extravazate şi depuneri de hemosiderină, celule spumoase. Capilarele sînt dilatate şi prezintă depozite fibrinoide la nivelul pereţilor şi în ţesuturile din jur. Se remarcă deci o combinare a unui infiltrat granulomatos cu o vascularită leucocitoclazică.

Diagnostic diferenţial. Histologie. Există cîteva tipuri de leziuni cutanate cronice în care se găsesc infiltrate asociate cu numeroase neutrofile şi eozinofile: unele infecţii (foliculitele piococice), vascularitele alergice, erupţiile buloase subepidermice, leucemia mieloidă, reacţia persistentă la înţepăturile de insecte. Diferenţierea acestor leziuni se face relativ uşor.

Mai trebuie considerate: erythema elevatum, în care există depuneri fibrinoide şi praf nuclear; histiocizoza X, caracterizată prin prezenţa de histiocite monocitoide, un infiltrat în zona subepidermică cu număr redus de eozinofile şi absenţa neutrofilelor; o gomă luetică poate fi confundată cu granulomul facial dacă sînt evidente eozinofilele în infiltrat.

Din punct de vedere clinic se face diagnosticul diferenţial cu leziunile cutanate ale granulomului eozinofilic care apare la copii şi nu are localizare facială. Examenul histologic permite diferenţierea sifilis-ului, sarcoidozei angiolimfoide, leishmaniozei şi a limfoamelor.

Prognostic. Leziunile cresc lent şi sînt foarte persistente. Rareori s-a observat involuţia spontană a acestora.

Tratament. Leziunile sînt radiorezistente. Tratamentul de elecţie constă în administrarea intralezională de triamcinolon, crioterapie, eventual excizia chirurgicală.

Dermatoza acută febrilă cu neutrofile (sindromul Sweet) se caracterizează printr-o erupţie explozivă de plăci şi noduli neregulaţi reliefaţi, violacei, dureroşi, la nivelul membrelor, pe faţă şi gît, care survine în special la femei de vîrstă mijlocie, însoţită de febră, şi de stare generală afectată.

Febra persistentă poate sugera o septicemie. Viteza de sedimentare a hematiilor este foarte crescută şi neutrofilia este manifestă.

Erupţia interesează preferenţial antebraţele şi gîtul, şi persistă cîteva săptămîni. În stadiul tardiv leziunile tind să se turtească la centru şi iau o formă inelară; pot să apară pustule. Se poate asocia cu conjunctivită sau episclerită. Manifestările retrocedează în scurt timp sub corticoterapie, dar au tendinţa la recidive.

O altă varietate se localizează la faţă, luînd aspectul unui granulom.

Scanned with OKEN Scanner

Din punct de vedere histopatologic trăsătura principală constă într-o infiltrație focală cu polinucleare a dermului, la care se adaugă numeroase limfocite și eozinofile în dermul mediu și superficial. Se observă vasodilatație și modificări minore ale endoteliului vascular.

Fig. 7.50. — Parapsoriazis Mucha-Habermann

Diagnosticul este dificil în cazurile afebrile. Erythema elevatum și granulomul eozinofilic pot fi excluse prin evoluția pe care o îmbracă și prin caracterele histologice.

Tratamentul constă în corticoterapie prelungită.

Parapsoriazisul varioliform Mucha Habermann (pitiriazisul lichenoid varioliform). Este o boală de cauză necunoscută care poate apare la orice vîrstă dar este frecventă la adolescenți și tineri. A fost încadrată printre vascularitele alergice datorită caracterelor sale clinice și histologice.

Apariția de mici epidemii sugerează posibilitatea unei reacții de hipersensibilizare la un factor virotic sau microbian.

Aspect clinic. Erupția este deobicei prima manifestare a bolii, fiind precedată uneori de febră, cefalee, greață, artralgii și mialgii, simptome tranzitorii. Erupția se dezvoltă în pusee, luînd un aspect polimorf.

Leziunea inițială este o papulă de culoare roză, edematoasă, care se centrează de o veziculă și se necrozează. După desprinderea crustei rămîne o mică ulcerație care se vindecă prin formarea unei cicatrice deprimate, depigmentată. Necroza poate fi uneori mai întinsă, cu formarea unei ulcerații care, după vindecare, lasă o cicatrice varioliformă. Erupția poate îmbrăca o formă veziculoasă sau buloasă, cu evoluție variabilă. Apariția de noi leziuni poate fi însoțită de o senzație de arsură, dar de cele mai multe ori este asimptomatică.

Erupția se localizează pe trunchi, coapse și brațe, în special pe zonele de flexie. Leziunile pot să se generalizeze interesînd ocazional palmele și plantele. La nivelul mucoaselor sînt uneori prezente leziuni necrotice.

Forma acută ulcero-necrotică însoțită de febră se prezintă ca o erupție polimorfă cu ulcere hemoragice dureroase. După o evoluție prelungită puseul acut retrocedează.

În forma cronică, mai frecventă, leziunea caracteristică este o mică papulă lichenoidă, fermă, cu diametrul de 3—10 mm, de culoare roșie-brună, acoperită de o scuamă aderentă care se detașează la raclare ușoară descoperind o suprafață brună-lucioasă. În decurs de cîteva săptămîni papulele se aplatizează, scuamele se detașează lăsînd macule brune care dispar progresiv.

Scanned with OKEN Scanner

Atît forma acută, cît și cea cronică pot prezenta leucoderma, trecătoare sau persistentă.

Evoluția este variabilă: după cîteva pusee erupția se vindecă în curs de 6 luni. În alte cazuri apar recurențe timp de ani de zile. Leziunile cronice scuamoase recidivează din timp în timp.

Histopatologie. În leziunile de început predomină infiltratele limfocitare în jurul vaselor dilatate din derm, care prezintă proliferare endotelială. Mai tîrziu, se formează la suprafață o scuamă parakeratozică care conține pseudoabcese limfocitare. Aspectul erupției acute prezintă asemănări cu vascularita alergică. Se consideră că reprezintă o reacție de sensibilizare microbiană.

Diagnostic. Erupția polimorfă tipică nu poate fi confundată cu alte manifestări. Forma acută veziculoasă trebuie deosebită de varicelă. În formele cronice se face diagnosticul diferențial cu lichenul plan și psoriazisul gutat. Sifilisul secundar intră în discuție în special în cazurile cu leziuni palmo-plantare. Serologia permite precizarea diagnosticului.

Mai rar se pune problema diagnosticului diferențial cu înțepăturile de insecte, cu vascularitele și erupțiile medicamentoase. Prezența scuamei lucitoare detașabile, de la nivelul papulelor roșii-brunie constituie un semn patognomonic iar examenul histopatologic aduce confirmarea diagnosticului.

Pustulozele exantematice acute generalizate se caracterizează printr-o erupție febrilă, difuză, constituită din pustule miliare pe fond eritematos, care apare brusc în cursul unui episod febril sau după administrarea de medicamente. Elementele eruptive, nefoliculare, confluează adesea.

Histopatologia. Se constată prezența de pustule subcornoase sau intraepidermice, pline de eozinofile; la nivelul dermului există modificările caracteristice ale vascularitei leucocitoclazice. Prin imunofluorescență se pun în evidență depozite de imunoglobuline și complement la nivelul pereților vasculari.

Vascularitele alergice întîlnite în boli autoimune, iau deobicei formă limfocitară. Vascularita leucocitoclazică, cînd însoțește o boală autoimună oglindește, de cele mai multe ori, prezența unei crioglobulinemii.

În poliartrita reumatoidă apariția unei astfel de vascularite agravează prognosticul. Ea se manifestă prin purpură maculo-papuloasă, livedo reticular, ulcere de gambă și gangrene ale extremităților, adesea însoțite de o neuropatie periferică.

La acești bolnavi se demonstrează prezența de complexe imune circulante, adesea fiind vorba de crioprecipitate. Se mai observă hipocomplementemie și un titru foarte înalt al factorului reumatoid. Imunofluorescența la nivelul tegumentului bolnav pune în evidență prezența depunerilor de imunoglobuline M și /sau de C3 la nivelul arteriolelor sau al arterelor de calibru mediu. Astfel de depuneri se pot vedea și în tegumentul sănătos; unii specialiști efectuează acest examen în mod sistematic pentru a detecta existența unei vascularite subclinice.

În lupusul eritematos acut diseminat leziunile de vascularită survin în mod preferențial în formele active, atît pe plan clinic cît și biologic, fiind corelate cu prezența unei crioglobuline IgG-IgM, asociată cu complement și ADN.

Trebuie deasemenea semnalat aspectul deosebit al urticariei care se descrie în observațiile mai recente și care, la biopsie, demonstrează o angeită leucocitoclazică.

Scanned with OKEN Scanner

În *dermatomiozită* vascularita se observă în special în forma infantilă. Este vorba de o angeită necrotică care duce la instalarea de tromboze vasculare, predominent în țesuturile musculare, dar care poate afecta și tegumentul, nervii, tractul intestinal — unde poate determina ulcerații și perforări. Mecanismul patogenic nu este bine cunoscut. Există puține elemente care să sprijine ipoteza rolului complexelor imune, dar se pare că există o reacție imunitară celulară importantă, cu participarea limfocitelor citotoxice.

În unele cazuri de dermatomiozită a adultului, asociate cu cancer, se observă mici ulcerații necrotice superficiale, multiple, acoperite de cruste negricioase situate în zone eritematoase și atrofice. Aceste leziuni se datoresc unei necroze endoteliale a arteriolelor de dimensiuni mici.

În alte colageneze, cum sînt *sclerodermia*, *sindromul Gougerot-Sjögren* și *sindromul Sharp*, se pot deasemenea observa manifestări de vascularită, adesea secundare unei crioglobulinemii.

Diferite alte afecțiuni se pot însoți de o vascularită leucocitoclazică, de exemplu boala Behcet, o aftoză bucală și/sau genitală, cu manifestări sistemice cutanate variate, cu manifestări oculare, articulare, nervoase sau cardiovasculare. Biopsia din leziunile cutanate nodulare care apar în unele cazuri pe membrele inferioare, pune în evidență vase dilatate, cu endoteliu turgescent și edem parietal, un infiltrat dens constituit din celule mononucleate și polinucleare leucocitoclazice. Se asociază necroza fibrinoidă a dermului ce se extinde pînă în hipoderm.

Livedo reticular cu noduli este o erupție cronică cu noduli dureroși și livedo reticular care afectează mai frecvent membrele inferioare și este asociată cu mialgii și, ocazional, cu neuropatie locală.

Aspect clinic. Erupția este localizată pe gambe, picioare, antebrațe, și ocazional pe trunchi, față și scalp. Erupția constă în noduli de 0,5—2 cm diametru, fermi, de culoarea pielii sau roșii, adesea dureroși. Se asociază, de asemenea, cianoză reticulară prin stază capilară determinată de spasm arteriolar, „livedo reticular", care este totdeauna prezent pe picioare și glezne, alteori fiind mai extins.

Histopatologic leziunile afectează vasele din dermul mai profund. Acestea prezintă balonizarea endoteliului și necroză fibrinoidă a mediei. Sînt prezente infiltratele cu neutrofile și, mai rar, leucocitoclazie.

În stadiul de vindecare peretele este invadat de țesut de granulație care va fi înlocuit de țesut cicatriceal.

Leziunile evoluează săptămîni sau luni de zile fiind însoțite de mialgii nocturne, după care dispar, dar pot surveni repetate recidive.

Diagnosticul diferențial se face cu periarterita nodoasă, în care sînt interesate și alte organe, iar lipsa atrofiei țesutului adipos permite diferențierea livedo-ului reticular cu noduli de vascularitele nodulare profunde.

Prognosticul este benign. Alte organe sînt rareori interesate.

Livedo cu ulcerații este o boală rară, care se întîlnește mai frecvent vara, în asociație cu livedo reticular al picioarelor, favorizată de stază venoasă, obezitate și hipertensiune arterială.

Aspect clinic. Femeile de vîrstă mijlocie sînt mai frecvent afectate Bolnavii prezintă ulcere episodice la nivelul gambelar. Acestea sînt precedate de edem și dureri la nivelul membrelor inferioare, urmate de apariția unor leziuni purpurice care ulcerează.

Scanned with OKEN Scanner

Histopatologic procesul este caracterizat de o vascularită întinsă care interesează venele, venulele și arteriolele, conducînd la necroză și constituirea de infiltrate granulomatoase perivasculare. Infiltratele conțin rare polinucleare. Calibrul vaselor este redus pînă la obstruare. În stadiile mai tîrzii se formează trombusuri hialine. Boala are o evoluție cronică, cu tendință de agravare dela vară la vară și apariția unor zone de gangrenă.

În cadrul tratamentului se recomandă repaus la pat, aplicarea de comprese umede, tratament anticoagulant, corticoizi, agenți fibrinolitici. La nevoie se asociază antibioterapie și tratament antimicotic. Zonele afectate trebuie protejate de orice nouă agresiune. Simpatectomia a dat uneori rezultate pozitive.

Tratamentul vascularitelor leucocitoclazice. Pentru stabilirea unui tratament specific este necesară cunoașterea etiologiei bolii. În cazurile în care agentul determinant este cunoscut, măsura ideală constă în îndepărtarea lui: oprirea unei anumite medicații, eradicarea unui focar de infecție etc. Tratamentele simptomatice, în general nesatisfăcătoare, se adresează diferitelor etape ale mecanismului etiopatogenic. Se recomandă repaus la pat pentru combaterea stazei care favorizează depunerea de complexe imune, plasmafereză pentru eliminarea antigenelor și a complexelor imune formate, administrarea de preparate care împiedică eliberarea de mediatori vasoactivi (antihistaminice, anti-inflamatoare nesteroide), inhibitori ai neutrofilelor și enzimelor acestora, cum sînt corticoizii și colchicina, care prezintă însă dezavantajul de a întîrzia degradarea complexelor imune; în cazurile mai severe se indică imunosupresoare pentru a reduce producerea de anticorpi.

Alegerea tratamentului depinde de intensitatea vascularitei și de interesarea viscerală. Dacă în formele ușoare sînt suficiente măsuri simple, cum este repausul la pat și tratamentul etiologic, în formele sistemice severe, cu evoluție cronică recidivantă se recurge la preparate cortizonice și/sau imunosupresoare.

Pe baza concepțiilor patogenice actuale se discută o serie de măsuri terapeutice care ar putea fi aplicate în viitor: distrugerea sau eliminarea rapidă a antigenelor; modificarea raportului antigen anticorp prin ser hiperimun specific, creînd astfel condiții mai bune pentru fagocitarea lor, eliminarea complexelor imune prin plasmafereză și imunoadsorbanți specifici, decomplementarea temporară, combaterea efectelor favorabile ale IgE etc.

Vascularitele profunde hipodermice. Eritemul nodos (dermatita contuziformă) este considerat ca o entitate bine individualizată de vascularită caracterizată prin prezența de noduli inflamatori hipodermici localizați de obicei pe fețele de extensie ale gambelor, mai rar pe coapse și antebrațe. Are o evoluție acută, cu regresiunea leziunilor și vindecare fără cicatrice sau atrofie după trei pînă la șase săptămîni.

Incidența bolii este de 1% din totalul internărilor în serviciile de specialitate. Boala este mai frecventă la copii și tineri. Sexul feminin este mult mai frecvent afectat. S-a remarcat o incidență sezonieră, cele mai multe cazuri survenind, uneori sub forma unor mici epidemii, în prima jumătate a anului.

Aspecte clinice. Apariția erupției este deseori precedată de o faringită care se manifestă cu aproximativ două săptămîni înainte de debutul bolii. Mai pot surveni infecții streptococice și virotice ale segmentului superior al aparatului respirator și o serie de manifestări prodromale: oboseală, cefalee, mialgii, artralgii, greață, diaree.

Lw. 103517

Scanned with OKEN Scanner

Debutul erupției este marcat de febră (38—40°C).

Pe fața anterioară și fețele laterale ale gambelor, simetric la nivelul genunchilor și gleznelor apar noduli eritematoși de formă rotundă sau ovală, cu diametrul de cîțiva centimetri, în număr variabil, uneori foarte numeroși. Se pot asocia leziuni mai mici și superficiale pe coapse, antebrațe, gît și față. Nodulii sînt ușor reliefați, calzi, dureroși, cu margini difuze și consistență păstoasă. Formațiunile sînt de culoare roșie-intensă la început. În cîteva zile devin mai moi iar culoarea virează spre violet, apoi spre brun și galben-verzui, ca urmare a degradării hemoglobinei din hematiile extravazate, așa cum se observă în contuzii. Rareori unele din leziuni confluează dînd naștere unei formațiuni inelare. În următoarele 10 zile continuă să apară leziuni noi. Simptomele se reduc în condiții de repaus și episodul se încheie în 2—3 săptămîni, dar pot surveni recidive în următoarele 20—30 de zile. În cazurile în care boala evoluează cu pusee recidivante, acestea sînt determinate de infecții streptococice sau de sensibilizări medicamentoase. S-au mai observat cazuri multiple în familii cu bolnavi de tuberculoză sau cu infecții streptococice.

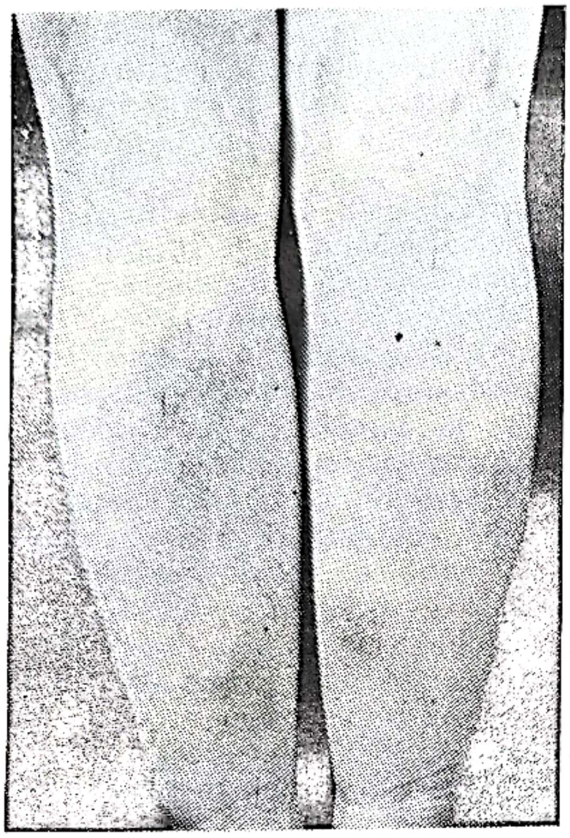


Fig. 7.51. — Eritem nodos

Această formă simplă de eritem nodos este cea mai frecventă. Formele cronice, recurente sau generalizate, care pot să apară la adulți, se asociază cu infecții mai grave, cu boli de colagen, limfoame, sarcoidoză sau cu sensibilizări medicamentoase. Debutul nu este precedat, în aceste cazuri, de semne prodromale iar elementele eruptive survin neregulat, fiind însoțite uneori de o simptomatologie generală. Leziunile sînt polimorfe, asemănătoare cu cele din eritemul polimorf și din alte vascularite, interesînd uneori și mucoasele. Se pot asocia simptome ale bolii de bază. Astfel, de exemplu, sindromul Löfgren se caracterizează prin manifestări de eritem nodos asociate cu limfadenopatie hilară bilaterală și febră. Apare la femei cu i.d.r. la P.P.D., adesea și cu test Kwein, pozitive. Are un caracter benign, cu evoluție spre vindecare în 6—12 luni.

Investigațiile paraclinice evidențiază în eritemul nodos o ușoară leucocitoză, viteză de sedimentare a eritrocitelor foarte accelerată, revenirea la valorile normale făcîndu-se lent. S-a mai constatat creșterea temporală a alfa-globulinelor și a titrului ASLO.

Histopatologie. Eritemul nodos prezintă modificări vasculare la nivelul hipodermului asociate cu paniculită, aspecte polimorfe, lipsite de specificitate, variind cu localizarea și stadiul leziunilor. Primele modificări constau în leziuni vasculare acute: vase sanguine dilatate, cu pereții îngroșați și endo-

Scanned with OKEN Scanner

teliu tumefiat, extravazare de hematii și infiltrat predominant polimorfonuclear, care este înlocuit după 48 de ore de un număr din ce în ce mai mare de limfocite și histiocite, uneori celule gigante, infiltratul luînd un aspect granulomatos.

Diagnostic și diagnostic diferențial. Schimbarea culorii leziunilor în cursul evoluției eritemului nodos este caracteristică și nu se mai întîlnește

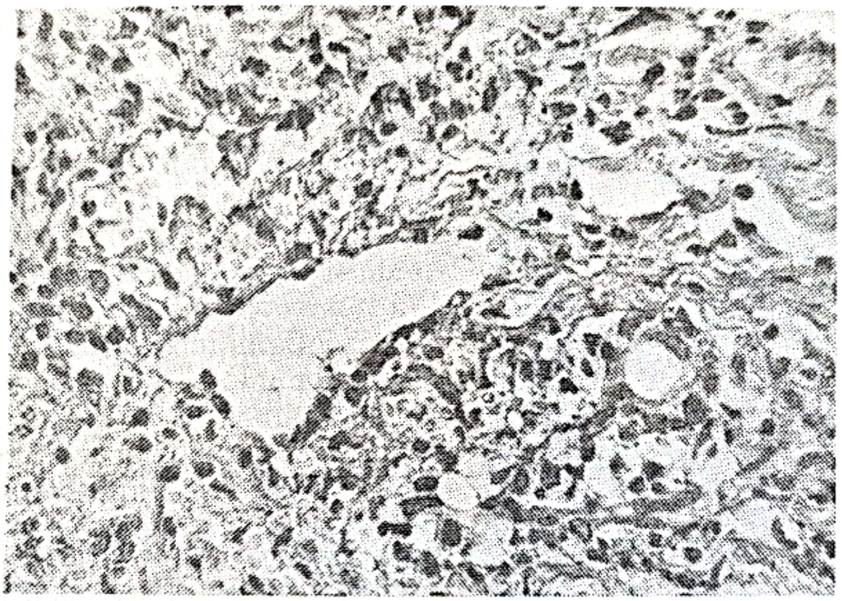


Fig. 7.52. — Aspect histopatologic de vascularită cu infiltrat predominant mononuclear

decît în flebita post-traumatică, sau, uneori, în celulita rezolutivă. Diagnosticul diferențial se face cu alte vasculărite nodulare caracterizate prin leziuni mai mici și mai persistente care se resorb lent și lasă zone deprimate, localizate cel mai frecvent la gambe, asimetric. Leziunile de eritem nodos mai trebuie diferențiate de leziunile cutanate întîlnite în cursul unor septicemii sau meningite (stafilococice, gonococice). Eritemul indurat Bazin afectează partea posterioară a gambei la femei tinere cu tulburări de circulație periferică.

Etiopatogenie. Deși examenul histopatologic indică intervenția unui mecanism de hipersensibilizare tardivă, cu predominența limfocitelor, în leziunile care au depășit 48 de ore, eritemul nodos poate fi considerat o boală cu complexe imune de mici dimensiuni, care difuzează prin peretele vascular și determină leziuni acute. Odată cu reducerea stimulului antigenic complexele sînt fagocitate de macrofage iar leziunile se vindecă fără sechele.

Eritemul nodos a fost observat în cursul unor infecții streptococice, în tuberculoză, în sifilisul secundar, enteropatii, micoze, în unele viroze, ca și în diferite sensibilizări medicamentoase.

O primo-infecție tuberculoasă cu dezvoltarea reacției imune și de hipersensibilizare celulară, pusă în evidență prin i.d.r. la P.P.D. trebuie avută în vedere mai ales la copii și tineri sub 20 de ani. Eritemul nodos ca semnalizator al primo-infecției tuberculoase prezintă o deosebită importanță, cu atît mai mult cu cît s-a observat evoluția gravă a leziunilor pulmonare concomitente.

Scanned with OKEN Scanner

S-au descris deasemenea forme recidivante de eritem nodos determinate de sensibilizare la streptococul beta-hemolitic din diferite focare infecțioase, care poate fi evidențiat prin intradermoreacție și teste in vitro (hemaglutinare pasivă, ASLO, TTL) la antigene streptococice. În țările nordice sarcoidoza pare să fie în prezent cauza cea mai frecventă a eritemului nodos. Virozele și infecțiile cu chlamydia pot deasemenea să se asocieze cu eritemul nodos. S-a mai semnalat în cazuri de noduli ai mulgătorilor, în boala zgîrieturii de pisică, în limfogranulomatoza benignă etc. Micozele mai profunde (Kerion, blastomicoze) pot fi de asemenea cauza unui eritem nodos. Acesta mai poate să se manifeste în leucemii, boala Hodgkin și alte boli neoplazice. S-a mai incriminat rolul medicamentelor (sulfamide tiazolate, antibiotice, anti-inflamatorii nesteroide, săruri de aur, preparate cu iod, seruri, vaccinuri, extracte, tisulare). Eritemul nodos poate să apară și după transfuzii, grefe de țesuturi, în colagenoze și alte boli autoimune.

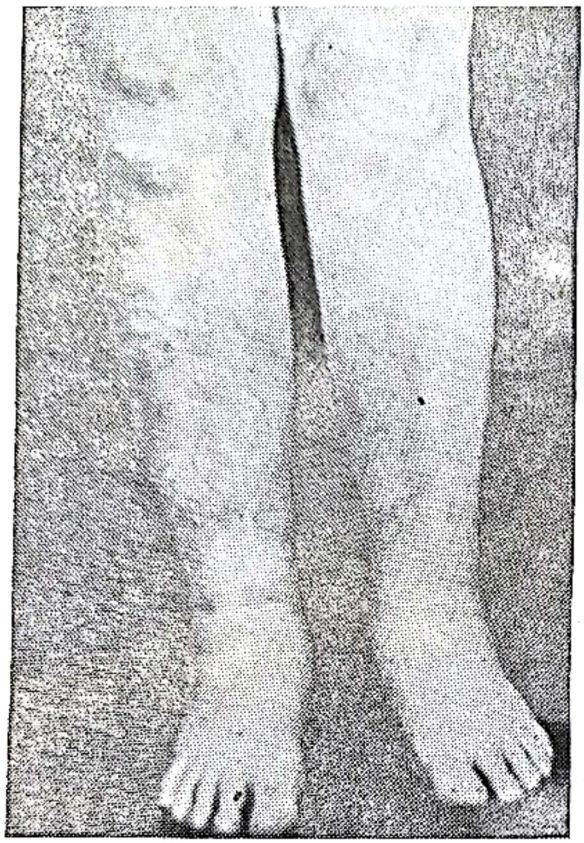


Fig. 7.53. — Vascularită nodulară

Prognostic. Formele ușoare se vindecă în 2—3 săptămîni, cele mai severe în 6 săptămîni, interval în care pot apărea mereu noi leziuni, mai ales la bolnavii care nu respectă indicația de repaus la pat. Recidivele nu sînt frecvente.

Tratamentul se va adapta în funcție de factorii etiologici, cînd aceștia sînt cunoscuți. În formele cele mai comune de eritem nodos, avînd drept cauză sensibilizări de la nivelul unor focare microbiene, se vor administra antibiotice (penicilină în cazul unor focare streptococice, tuberculostatice în formele ce însoțesc tuberculoza etc.). În cazurile cu sensibilizări medicamentoase se recomandă încetarea administrării acestora. Se poate asocia corticoterapia de scurtă durată și cu doze medii (prednison 30—40 mg/zi), aspirină, antihistaminice, sedative. În formele ușoare de eritem nodos la gravide, repausul la pat și anti-pireticele sînt suficiente. Se recomandă menținerea gambelor pe un plan ridicat și folosirea de bandaje sau ciorapi elastici.

Forme nodulare de hipodermite (vascularite nodulare profunde). Sub această denumire sînt cuprinse manifestări variate cu evoluție cronică recidivantă, localizate mai ales la nivelul membrelor inferioare și caracterizate prin noduli ce pot uneori să ulcereze și care au ca substrat afectarea, în grade variate, a vaselor sanguine din hipoderm și tendință la fibroză.

Avînd o etiologie foarte variată, vascularitele nodulare sînt determinate de un mecanism patogenic comun. Acest fapt explică și asemănarea lor pe plan histopatologic. Cel mai adesea sînt afectate femeile. Condițiile anatomice

Scanned with OKEN Scanner

și fiziopatologice, efectul gravitației, frigul, staza au un rol mai important în favorizarea dezvoltării bolii decît în formele superficiale de vascularită.

În patogenia vascularitelor nodulare profunde este implicat un mecanism imunologic care determină formarea de complexe imune care au putut fi evidențiate prin imunofluorescență la nivelul și în jurul vaselor sanguine. În unele cazuri s-au putut observa sensibilizări medicamentoase sau microbiene, dar de cele mai multe ori agentul cauzal rămîne necunoscut.

Tabloul histopatologic complex se datorează asocierii leziunilor din paniculul adipos cu cele vasculare pre-existente (stază, hipertensiune etc.), care maschează aspectele histopatologice caracteristice.

De regulă se observă la nivelul arterelor din dermul profund și din hipoderm o balonizare a endoteliului, hipertrofie a fibrelor musculare netede, tromboze, degenescență fibrinoidă difuză. În jurul vaselor se constată prezența unui infiltrat în care predomină polinuclearele, cu leucocitoclazie redusă în comparație cu formele de vascularită superficială. În majoritatea cazurilor infiltratul este mixt, conținînd numeroase limfocite. Uneori se remarcă o reacție granulomatoasă intensă, constituită din celule mononucleare, din histiocite și celule gigante.

La nivelul paniculului adipos se observă modificări diverse, mergînd de la invazia nespecifică a septurilor interlobulare și infiltrație inflamatorie focală, pînă la distrugerea celulelor grase și apariția de granuloame tuberculoide, iar ulterior fibroză.

Ocluzia arteriolară poate duce la infarctarea paniculului adipos. Cînd vasele interesate sînt situate în dermul profund modificările grăsimii sînt mai puțin marcate și nu se observă decît infiltrarea septurilor interlobulare.

Paniculita migratorie subacută se caracterizează prin una sau mai multe leziuni nodulare, localizate cel mai adesea pe fețele laterale ale gambelor, de obicei unilateral, în legătură cu traumatisme locale. Leziunile sînt sensibile la palpare și au un caracter mai persistent decît cele din eritemul nodos. Evoluează timp de mai multe săptămîni sau luni, schimbîndu-și configurația, luînd un aspect neregulat prin caracterul lor migratori.

Histopatologic se constată prezența de leziuni vasculare și perivasculare mai profunde decît în eritemul nodos, asociate cu paniculită.

Etiologia acestor manifestări nu a fost clarificată. Au fost implicați hormonii gonadici, care par să aibă o influență considerabilă (în cursul sarcinii, administrarea de anticoncepționale etc.). Caracterele proprii acestei forme de vascularită s-ar datora unor factori locali și depunerii de complexe imune mai voluminoase decît cele din eritemul nodos.

Tratamentul este nespecific. Iodura de potasiu în doze de 360—900 mg/zi, administrată timp de cîteva săptămîni, poate determina ameliorări, preparatul acumulîndu-se la nivelul infiltratelor granulomatoase unde produce eliberarea de heparină din mastocite.

Vascularita nodulară se caracterizează printr-o erupție formată din noduli persistenți sau recidivanți, localizați mai ales la nivelul gambelor. Femeile tinere sau de vîrstă mijlocie sînt cel mai adesea afectate. Instalarea leziunilor nu poate fi corelată cu frigul și nici nu pare să fie determinată de tulburări ale circulației venoase.

Vascularita nodulară este una dintre cele mai frecvente manifestări din cadrul hipodermitelor și se întîlnește destul de des în practica dermatologică.

Scanned with OKEN Scanner

Aspecte clinice. Erupția are un aspect asimetric, numărul de leziuni fiind diferit pe cele două gambe. Formațiunile sînt puțin reliefate și de dimensiuni ce variază mult, uneori avînd aspect de plăci întinse. Se însoțesc se senzații dureroase la nivelul gambelor. Evoluția leziunilor este lentă, ele iau rareori un aspect inflamator acut cu ulcerare. Leziunile neulcerate se vindecă în 2—6 săptămîni. Uneori rămîn noduli fibrotici care se reduc treptat. Ulcerele, nedureroase, persistă cîteva săptămîni, după care se cicatrizează. De cele mai multe ori vindecarea se face încet și se constituie leziuni atrofice, cicatriceale. Evoluția se poate întinde pe luni sau ani de zile, cu pusee eruptive la intervale neregulate. Starea generală nu este afectată. S-a semnalat o incidență crescută a hipertensiunii arteriale iar în perioadele active ale bolii se semnalează leucocitoză, hipergamaglobulinemie și ocazional un titru crescut al ASLO.

Histopatologia pune în evidență modificările comune acestui grup de vascularite. În unele cazuri se observă îngroșarea peretelui vascular și infiltrat perivascular cu limfocite. Polinuclearele și leucocitoclazia nu apar decît în stadiile de debut ale leziunilor. Frecvent se observă infiltratul granulomatos și fenomenul de paniculită de diferite intensități, cu distrugere de grăsime.

Diagnosticul diferențial se face cu eritemul nodos, care are localizări și evoluție caracteristică; poliarterita nodoasă se deosebește prin leziunile cutanate de alt tip și prin prezența de leziuni sistemice. Leziunile nodulare ale unor forme de rubrofiție sau ale micozelor profunde pot fi eliminate prin examenul micologic. Paniculita nodulară Weber-Christian, cu atingere vasculară minimă și importantă reacție lipofagică evoluează cu pusee febrile. In fine, eritemul indurat cu piococi, descris de Degos, se caracterizează prin nodozități roșii-violacee, evoluînd uneori cu supurație.

Evoluția se prelungește cu excepția cazurilor în care se identifică și se elimină factorul cauzal.

Prognosticul pentru starea generală de sănătate este bun.

Tratamentul nu este specific. Evaluarea factorilor patogenici locali și generali ne va orienta alegerea măsurilor terapeutice. Corticoterapia determină ameliorări, dar nu poate fi prelungită un timp prea îndelungat. În cazul unor focare de infecție se indică antibioterapia corespunzătoare. Se poate asocia medicație fibrinolitică și iodură de potasiu. O manifestare similară, trombangeita obliterantă, apare rareori la bărbați, ca o manifestare de debut a acestei afecțiuni ocluzive arteriale.

Eritrocianoza cu noduli este o afecțiune caracterizată printr-o erupție constituită din noduli rari pe fețele lateroposterioare ale gambelor sau coapselor femeilor cu eritrocianoză severă. Se observă deasemenea la paraplegici și în sechelele de poliomielită, precum și la persoanele obeze. Manifestarea este agravată la frig și este atenuată prin tratarea afecțiunilor de bază și protecție împotriva frigului.

Vascularitele necrozante sistemice. Aceste afecțiuni sînt caracterizate prin manifestări viscerale polimorfe severe, avînd ca substrat o vascularită extinsă, în contextul căreia se înscriu uneori și manifestări cutanate.

Descrierea separată a vascularitelor necrozante sistemice și a vascularitelor cutanate leucocitoclazice, care prezintă un substrat fiziopatologic comun și manifestări intricate, este justificată de faptul că în cele din prima categorie simptomatologia viscerală domină tabloul clinic, în timp ce în cele

Scanned with OKEN Scanner

din a doua categorie expresia cutanată a vascularitei este dominantă, chiar dacă se asociază și unele semne viscerale. Formele de trecere și multiplele corelații care există între aceste două grupuri de vascularite ne determină să le considerăm ca elemente ale unui spectru continuu.

În cadrul vascularitelor necrozante sistemice, manifestări ale bolii de complexe imune, se pot diferenția mai multe entități, care se deosebesc prin unele particularități clinice.

Poliarterita nodoasă (periarterita sau panarterita nodoasă). Poliarterita nodoasă poate fi considerată ca o chintesență a acestui grup de vascularite.

Este o boală rară caracterizată prin panarterită inflamatorie necrotizantă diseminată a arterelor mici și mijlocii. Este o boală sistemică cu simptome focale și semne ale perturbării circulației locale din unele teritorii prin procese de tromboză, embolizare sau ruptură a pereților vasculari.

Vechiul termen de periarterită nu era corespunzător, deoarece atît media cît și intima vaselor sînt deasemenea afectate; termenul de arterită nu este destul de cuprinzător pentru acest sindrom, care poate uneori să se asocieze, sau să fie secundar unei inflamații a capilarelor și venulelor.

Patogeneza și histopatologia poliarteritei nodoase este asemănătoare cu cea a tuturor vascularitelor. Leziunea esențială constă în necroza fibrinoidă a peretelui arterial iar factorul comun este ischemia. Aceasta poate să apară prin spasm muscular sau prin blocarea vaselor distale datorită aglomerării de trombocite, hemoconcentrației sau depunerilor de fibrină.

Simptomele produse de alterările vasculare sînt variate și imprevizibile, ele interesînd organe vitale cum sînt rinichiul, cordul, tractul gastro-intestinal și diferite formații ale sistemului nervos, scheletul, mușchii și articulațiile. Din punct de vedere histopatologic se observă o afectare în grad variabil a vaselor, acest lucru explicînd marea variabilitate a leziunilor clinice.

Leziunile cutanate sînt inconstante, fiind prezente în 20—50% din cazuri și nu pot fi incluse printre criteriile esențiale de diagnostic al bolii.

Incidența poliarteritei este greu de apreciat datorită polimorfismului manifestărilor. În lipsa unor teste specifice de diagnostic cazurile cu manifestări mai blînde nu sînt identificate.

Poliarterita nodoasă poate debuta la orice vîrstă, frecvența cea mai mare fiind observată în decada a 5-a și a 6-a, la ambele sexe.

Aspecte clinice. În antecedentele bolnavilor pot să existe infecții respiratorii cronice (bronșectazie), sau o infecție acută cu streptococ beta-hemolitic în urmă cu 1—2 săptămîni. Din istoric mai pot. să apară date privind un tratament cu sulfamide sau cu alte medicamente

În 50% din cazuri debutul bolii se asociază cu febră. Febra este prezentă în cursul bolii la aproape toți bolnavii.

Pe primul plan se situează semnele generale și manifestările viscerale, în diverse asociații. Starea generală este afectată, bolnavii fiind tachicardici — fără corelație cu febra — , pierd în greutate, au greață și dureri abdominale, mialgii și artralgii care simulează o febră reumatică.

Se cunosc cîteva forme clinice mai importante: o boală febrilă consumptivă nespecifică, subacută sau cronică, o suferință abdominală atipică, afectare renală primitivă, o asociere de manifestări polinevritice și polimiozitice.

Ordinea apariției și evoluția manifestărilor sistemice este variabilă. Uneori este afectat timp îndelungat un singur organ sau sistem. De regulă

Scanned with OKEN Scanner

însă interesarea pluri-sistemică este precoce, permiţînd precizarea diagnosticului.

Leziunile cutanate cele mai semnificative sînt nodulii dermici şi îndeosebi cei hipodermici, care sînt descoperiţi în cursul examinării sistematice a bolnavului. Nodulii apar în grupuri, la nivelul membrelor, în lungul traiectelor vasculare superficiale, în jurul genunchilor, pe faţa anterioară a gambei şi pe dosul piciorului. Nodulii sînt de dimensiuni mici (6—15 mm în diametru), au un caracter fugace şi biopsia lor trebuie efectuată cît mai rapid. Nodulii se formează ca urmare a necrozei peretelui arterial în zonele de bifurcare unde iau naştere anevrisme pulsatile, care se vindecă prin fibrozare. Rupturile vasculare locale pot da naştere unor hematoame intracutane, sau unor echimoze. Embolizarea periferică determină infarctizarea ţesuturilor, degetele de la mîini şi picioare fiind cel mai adesea sediul unor mici infarcte, al hemoragiilor arborescente şi al unor gangrene.

O altă manifestare cutanată este livedo racemosa, mai mult sau mai puţin întins şi infiltrat.

O vascularită mai întinsă, interesînd capilarele, arteriolele şi venulele, poate sta la baza unor erupţii polimorfe, incluzînd leziuni urticariene, eriteme tranzitorii, mici leziuni veziculoase, purpurice şi pustuloase.

Livedo-ul reticular nu are valoare diagnostică pentru vreo entitate clinică, constituind un semn al tulburării circulaţiei asociat modificărilor vasculare patologice.

Manifestări la nivelul sistemului cardiovascular. Hipertensiunea arterială este frecvent întîlnită la aceşti bolnavi ca o consecinţă a afectării renale, pe care continuă să o agraveze. Pot surveni tromboze coronariene, pericardite, hemoragii intracardiace şi aortită acută.

Interesarea renală este constantă, manifestată prin glomerulonefrită şi/sau arteriolită distală. Se produc leziuni vasculare prin tromboză, infarctare corticală şi scleroză glomerulară. Angiografia poate pune în evidenţă prezenţa unor anevrisme.

Manifestările abdominale. Leziunile poliarteritice care se produc în submucoasa intestinală sau în musculatura intestinală, ca şi trombozele mezenterice, determină dureri abdominale. La nivelul ficatului şi splinei pot să se producă infarcte, urmate de perihepatită, respectiv de perisplenită iar gangrenele colonice pot da naştere la perforaţii şi hemoragii intraabdominale şi peritonită. Steatoreea poate surveni ca o complicaţie tardivă a sclerozării colonului. Anevrismele viscerale pot fi puse în evidenţă prin angiografie.

Leziunile neurologice. Interesarea arterelor din teritoriile nervoase periferice pot determina polinevrite asimetrice, şi mai rar a unor polinevrite simetrice severe cu modificări motorii şi senzitive. Mai pot fi observate leziuni meningeale, encefalopatii, mielopatii, infarcte cerebrale, hemiplegie şi convulsii.

Miopatii. Există o pierdere de masă musculară nespecifică, de felul celor observate în toate bolile severe. În poliarterita nodoasă apare însă şi o adevărată miopatie confirmată prin rezultatele biopsiei musculare. În unele cazuri afectarea cutanată şi musculară pot constitui singurele manifestări ale bolii, fiind mai pronunţate la nivelul gambelor şi asociate cu mialgii.

Manifestările articulare. Bolnavii pot prezenta dureri articulare asemănătoare cu cele din reumatismul acut, fără să fie însoţite de modificări obiective semnificative. Periostul tibial şi peronier suferă un proces de îngroşare.

Scanned with OKEN Scanner

La nivelul aparatului ocular se observă frecvent modificări determinate de hipertensiune: neregularități ale calibrului vaselor, apariția de exsudate perivasculare, dezlipirea retinei. În mod obișnuit aceste leziuni sînt unilaterale și pot evolua pînă la atrofia nervului optic. S-au mai semnalat noduli sclerali, keratită și ulcerații corneene.

Investigațiile de laborator au pus în evidență leucocitoză cu polimorfonucleoză în 75% din cazuri. Uneori însă poate apare leucopenie cu limfocitoză relativă. În unele cazuri se manifestă o eosinonofilie pronunțată care poate atinge pînă la 75% din totalul polinuclearelor prezente, fiind asociată cu granulomatoză alergică. În mod obișnuit există o anemie normo- sau hipocromă. Viteza de sedimentare a eritrocitelor este mult crescută (pînă la 100 mm/h). Electroforeza serului arată creșterea gama- și afla-2 globulinelor, și o scădere a concentrației albuminelor. Nu se pot pune în evidență anticorpi antinucleari cu titru semnificativ. În cadrul afectării renale se observă albuminurie, hematurie și cilindri hialini.

Diagnosticul pozitiv este sugerat de prezența manifestărilor sistemice dintre care cele mai semnificative sînt febra, hipertensiunea arterială, leucocitoza, creșterea vitezei de sedimentare a eritrocitelor și modificările urinare. Diagnosticul este confirmat prin examen histopatologic care pune în evidență leziuni caracteristice în materialul bioptic obținut de la nivelul tegumentului, al mușchilor și rinichiului. Absența unor leziuni evidente în unele biopsii musculare se poate datora afectării segmentare a mușchilor (de fapt a vaselor din musculatura afectată). Din acest motiv se recomandă efectuarea prealabilă a unei electromiografii pentru a selecta eficace zona afectată.

Diagnosticul diferențial se face cu hipertensiunea malignă care poate crea confuzie din cauza inflamației capilarelor distale și a venulelor, cu ischemie consecutivă obstrucției. În multe cazuri de purpură Henoch-Schönlein sau de vascularite necrozante se pot observa leziuni arteriale. Tulburările de coagulare și purpura trombotică trombocitopenică pot și ele determina apariția unor leziuni asemănătoare cu cele din poliarterita nodoasă. În artrita reumatoidă apar uneori modificări arteriale extinse care se dovedesc a fi greu diferențiabile, mai ales dacă se asociază și semne de neuropatie, de implicare a mezenterului, arterită necrotică la nivelul tegumentului sau gangrene și noduli tegumentari. În mod obișnuit însă se pune în evidență factorul reumatoid și anticorpi antinucleari. Manifestările vasculare au însă o evoluție mai benignă, spre deosebire de periarterita nodoasă, și arteriografia brachială relevă aspecte diferite.

Unii bolnavi cu cardiopatie reumatică sau reumatism acut prezintă și semne de poliarterită nodoasă.

Poliarterita nodoasă poate surveni concomitent cu lupusul eritematos sistemic sau cu angiopatia microtrombotică, diagnosticul diferențial ridicînd probleme dificile mai ales în cazul în care bolnavul este o femeie. Absența factorilor antinucleari în poliarterita nodoasă permite însă diferențierea dintre cele două afecțiuni.

În Boala Chrohn s-a descris apariția unei cianoze reticulare în jurul gleznelor și la nivelul gambelor, asociată cu apariția recurentă de noduli dureroși, rigiditate și dureri musculare.

În granulomatoza Wegener predomină simptomatologia respiratorie dar în stadiile tardive ale bolii apar numeroase asemănări cu poliarterita nodoasă.

Scanned with OKEN Scanner

La persoanele vîrstnice survine o arterită cu celule gigante caracterizată prin tulburări oftalmologice și cefalee, fără afectare generală importantă, rareori asociată cu manifestări renale. Leziunile nodulare din poliarterita nodoasă pot fi confundate cu cele din vascularitele nodulare, din eritemul nodos și eritemul indurat, iar leziunile necrotice trebuie diferențiate de unele tuberculide și de leziunile din angeita necrotizantă. În cazurile de poliarterită cu miopatie se face diagnosticul diferențial cu dermatomiozita.

Etiopatogenie. Complexele imune sînt incriminate în geneza angeitelor necrozante. Aceste complexe ar apărea ca urmare a stimulării antigenice repetate din infecțiile cronice microbiene și virotice (antigenul HBs). Astfel de antigene sînt evidențiate în 40% din cazurile de poliarterită necrozantă. Antigenul HBs poate fi pus în evidență prin tehnici de imunofluorescență la nivelul peretelui vascular, în special în vasele de la nivelul tegumentelor. Un deficit al celulelor T helper ar putea favoriza formarea de complexe imune în prezența unui exces de antigen din cauza unor răspunsuri anticorpale reduse. Asocierea unui eventual deficit al funcțiilor macrofagelor poate deasemenea să intervină în geneza unor angeite necrozante granulomatoase.

Prognostic. Ca în toate formele severe de vascularită, prognosticul depinde de gradul de sistematizare al bolii și de complicațiile ce pot apare. Poliarterita nodoasă este o boală rară, cu evoluție variabilă și prognostic greu de evaluat. Există forme fulminante, care durează numai cîteva zile, dar de cele mai multe ori evoluția se extinde pe o perioadă de 6—12 luni, existînd posibilitatea, în unele cazuri, a reapariției unor recidive într-o perioadă de mai mulți ani. În 50% din cazurile netratate cu steroizi s-au observat vindecări spontane. Sub corticoterapie s-a observat vindecarea leziunilor în cîteva luni la 75% dintre bolnavi, dar numai la 48% din cazuri nu au survenit recidive în următorii cinci ani.

La bolnavii cu afectare renală sau cu hipertensiune arterială prognosticul este mai puțin favorabil, deși unii dintre ei păstrează o stare de sănătate satisfăcătoare un timp îndelungat. Afectarea aparatului digestiv indică deasemenea un prognostic rezervat, în timp ce afectările neurologice, articulare și musculare au tendință la remisiune. Mortalitatea este determinată de instalarea insuficienței renale (25%), de apariția unor hemoragii cerebrale sau digestive, de infarctul miocardic, insuficiența circulatorie acută sau de o infecție intercurentă.

La bolnavii care prezintă o formă de poliarterită nodoasă cu leziuni cutanate reduse evoluția se prelungește timp de ani de zile, prognosticul de viață fiind bun.

Tratamentul. În poliarterita nodoasă, în special în cazurile cu forme viscerale, este indicată corticoterapia sistemică cu doze de atac de 60—120 mg prednison pe zi (2 mg/kg/zi). Durata tratamentului, la care se pot asocia agenți alkylanți (ciclofosfamidă, 2—3 mg/kg/zi) se va aprecia în funcție de starea clinică, iar dintre datele de laborator viteza de sedimentare a eritrocitelor este un indicator util. Se va considera de asemeni riscul apariției trombozelor cerebrale, coronariene sau/și ale arterelor renale, ca și favorizarea infecțiilor ce pot agrava evoluția bolii și fac necesară antibioterapia, asociată cu riscul hipersensibilizării. Valoarea corticoterapiei în poliarterita nodoasă este greu de apreciat în prezent în absența unor loturi martor. Cazurile care nu răspund la corticoterapie pot avea o evoluție mai bună sub tratment cu agenți

Scanned with OKEN Scanner

imunosupresori (azathioprină, cyclofosfamidă) fie în exclusivitate, fie în asociație cu prednison. Atunci cînd este necesar se va asocia un tratament antihipertensiv, al tulburărilor de coagulare și al infecțiilor care ar putea induce formarea de complexe imune. În cazul instalării unei insuficiențe cardiace sau renale se vor aplica metodele terapeutice adecvate. În formele rezistente, cu titru ridicat de complexe imune, se poate încerca plasmafereza. Tratamentul local este necesar în formele cutanate ale bolii, cu leziuni necrotice și ulceroase în care se indică topice cu substanțe antimicrobiene și antiinflamatorii slabe.

Papulomatoza atrofică malignă, este o afecțiune rară, observată mai ales la bărbați; este o endovascularită care afectează pielea, intestinul, ocazional și alte organe.

Leziunile cutanate caracteristice apar pe orice zonă de tegument, ca mici papule roșietice de cîțiva mm diametru, care se centrează de necroză. Leziunile iau apoi aspectul unor formațiuni cu centru deprimat, acoperit de o scuamă alb-cenușie, porțelanie, înconjurată de un inel cu telangiectazii. Se pot asocia leziuni urticariene, pustuloase, nodulare și ulceroase.

Leziunile intestinale de același tip, care apar la cîteva săptămîni după erupția cutanată, se traduc prin crampe abdominale, vomă, diaree și unele complicații grave: hemoragii intestinale, perforații, peritonite care duc la sfîrșit letal în cîteva luni.

S-au semnalat în unele cazuri manifestări neurologice și renale. Boala a fost regăsită la mai mulți membri ai aceleiași familii și pare să se dezvolte pe o predispoziție congenitală corelată cu cromozomul X.

Modificările histologice arată reacții inflamatorii endovasculare ale vaselor dermice profunde, care în leziunile acute au caracterele vascularitei leucocitoclazice. La nivelul tegumentului și al mucoaselor vasele sanguine sînt îngroșate, dezorganizate, cu degenerescență fibrinoidă.

Nu se cunoaște un tratament eficace al bolii; s-au observat unele ameliorări după antiinflamatoare nesteroide și preparate fibrinolitice.

Sindromul Kawasaki, descris în 1967 în Japonia, afectează sugarii între 6 și 18 luni. Boala debutează prin ascensiune febrilă. După 1—2 săptămîni apar leziuni la nivelul mucoaselor: enantem bucal scarlatiniform, cheilită, conjunctivită. Apare apoi un exantem palmoplantar eritemato-edematos, urmat de erupție de tip morbiliform generalizată. După 10 zile erupția dispare, lăsînd o descuamare intensă a mîinilor și picioarelor. Se asociază frecvent adenopatie în special în regiunea cervicală. Pot să apară de asemeni manifestări articulare sau renale.

Acești sugari sînt expuși să dezvolte în special leziuni cardiace, evidențiate prin electrocardiogramă și coronarografie, tromboze și anevrisme ale coroanelor. În majoritatea cazurilor evoluția este favorabilă la această vîrstă, mortalitatea prin infarct miocardic survenind numai în 2% din cazuri.

Tratamentul se face cu anticoagulante și antiagregante.

Din punct de vedere nosologic, locul sindromului Kawasaki este discutat. Nu s-a putut evidenția nici un factor etiologic. Asemănările clinice și histopatologice care s-au stabilit între formele mortale ale sindromului Kawasaki și poliarterita necrozantă a sugarului, ca și rarele biopsii cutanate practicate, au evidențiat existența unei vascularite limfocitare. S-a emis ipoteza că formele benigne ale bolii Kawasaki ar corespunde unui stadiu incipient, spontan regresiv, al poliarteritei necrozante.

Scanned with OKEN Scanner

Angeita alergică granulomatoasă a lui Churg și Strauss este o formă particulară a poliarteritei necrozante, care se individualizează prin frecvența simptomelor respiratorii (astm, rinită alergică), raritatea nefropatiei și prin importanța eosinofiliei. Histopatologic se caracterizează prin asocierea la angeita necrozantă, ce interesează arterele și venele, a unor noduli granulomatoși perivasculari.

Boala prezintă același prognostic ca și poliarterita necrozantă iar tratamentul este identic.

Sindromul Wegener, boală rară de cauză necunoscută, considerată ca o formă pulmonară a poliarteritei necrozante, se caracterizează prin leziuni necrotice distructive ale cavităților nazale și ale sinusurilor asociate cu arterită necrozantă generalizată. Apariția de manifestări pulmonare profunde și de determinări renale condiționează gravitatea bolii. Localizările pulmonare evoluează asimptomatic sau cu simptome discrete (dureri toracice difuze, tuse) ani de zile. Leziunile renale pot progresa spre insuficiență severă și exitus.

Sindromul Wegener apare la adulți tineri, cu precădere la bărbați. În 50% din cazuri se asociază manifestări cutanate nespecifice care includ papule necrotice sau veziculoase, ocazional papule urticariene localizate simetric la nivelul extremităților, la coapse, genunchi, pe fese și în regiunea cervicală. În fazele precoce ale bolii s-a semnalat apariția de leziuni de pioderma gangrenosum, distructive, necrozante, amicrobiene, produse printr-o reacție de tip Sanarelli-Schwartzmann, pe fondul unei imunodepresii cu prezența de paraproteine și tulburări ale sistemului reticulo-endotelial. Bolnavii prezintă hipersensibilitate cutanată la variate medicamente.

În stadiile tardive, cînd s-a instalat uremia, se adaugă erupții cutanate eritematoase și purpurice, necroze și ulcerații ale mucoasei bucale.

În etiopatogenia sindromului Wegener se incriminează o reacție de hipersensibilizare cu hipergamaglobulinemie și leucocitoză (peste 15,000 elemente/mmc).

Histologia evidențiază leziuni de angeită leucocitoclazică asociate cu leziuni de poliarterită necrozantă și o reacție extravasculară granulomatoasă cu celule gigante. Localizarea pulmonară traduce predispoziția vaselor pulmonare de a fixa și reține complexele imune.

Diagnosticul diferențial se face cu toate formele de vascularită în care există manifestări pulmonare, fără gravitatea acestui sindrom; cu afecțiuni distructive (reticulosarcom) ale tractului respirator superior.

Tratament. Efectul redus al corticoterapiei impune administrarea de imunosupresoare.

Sindromul Cogan are ca manifestări principale o keratită și tulburări vestibulare (vertige Ménière). Foarte rar apar manifestări cutanate sub forma unui rash eritematos.

Granulomatoza limfomatoidă Liebow se manifestă printr-o erupție cutanată polimorfă eritematoasă sau maculo-papuloasă la care se adaugă noduli dermo-hipodermici, vezicule și ulcerații. Bolnavii prezintă de asemeni localizări pulmonare constante sub formă de infiltrate nodulare cu aspect pseudometastatic, traduse clinic prin semne de insuficiență respiratorie. În 60% din cazuri se asociază artralgii, mai rar atingeri ale sistemului nervos central sau periferic.

Scanned with OKEN Scanner

Examenul histopatologic pe biopsii cutanate sau pulmonare evidenţiază prezenţa de granuloame polimorfe cu limfocite, plasmocite, histiocite, uneori celule gigante şi cîteva polinucleare eosinofilie. Se notează adesea prezenţa de celule limfoide atipice. Infiltratul perivascular determină distrugerea pereţilor vaselor. În patogenia bolii se discută posibilitatea intervenţiei unei reacţii autoimune prin stimularea cronică a sistemului imunitar.

Evoluţia bolii este severă cu mortalitate ridicată (63% din cazuri) determinată de leziunile pulmonare, puţin influenţate de cortico- şi chimioterapie.

La acestea se adaugă posibilitatea apariţiei unui limfom malign (18% din cazuri), cel mai adesea de tip limfoblastic.

Arterite cu celule gigante. Arteritele cu celule gigante au deasemenea ca substrat o boală de complexe imune, cu leziuni de panarterită localizate la nivelul arteriolelor.

Boala Morton se caracterizează prin leziuni de acest tip, localizate predominant la nivelul arteriolelor cutanate din regiunea cefalică şi la nivelul membrelor inferioare sub formă de leziuni eritematoase, situate în teritoriul arterelor temporale, necroze şi gangrenări ale scalpului, limbii şi ale membrelor inferioare. Apariţia acestor leziuni este precedată de cefalee, tulburări oculare, pseudopoliartrite. Se poate evidenţia un sindrom biologic inflamator.

Histopatologic se constată fragmentarea tipică a limitantei elastice interne şi un granulom inflamator cu celule gigante la limita dintre intimă şi medie. S-au evidenţiat prin imunofluorescenţă depozite de imunoglobuline şi complement.

Arterita Buerger, cu leziuni arteriolare asemănătoare, este întîlnită la bărbaţi tineri, fumători. Boala întruneşte leziuni cutanate ulcero-necrotice ale extremităţilor, în special cele inferioare, precedate de flebite superficiale repetate, la care se asociază uneori localizări viscerale.

Se recomandă tratament medical cu vasodilatatoare şi anticoagulante sau simpatectomie, eventual suprarenalectomie, la care se asociază, obligatoriu, suprimarea fumatului.

BIBLIOGRAFIE

ARNDT A. K. — Manual of Dermatologic Therapeutics, Ed. a 2-a, Little, Brown & Co., Boston, 1979.

CHRISTIAN C. L. — Vasculitis, *Ann. Int. Med.*, 1984, 101, 6, 862—863.

BUCUR GH., şi col. — Vascularita granulomatoasă cu leziuni cutanate polimorfe, *Dermatovenerologia*, 1982, 27, 4, 195—305.

COCHRANE C. G., DIXON P. J. — Antigen-antibody complex-induced disease, Textbook of Immunopathology, Vol. 2, Ed. a 2-a, New York, 1976.

CONU A., DAVIDESCU L. — Urticarie „vasculitis", *Dermatovenerologia*, 1982, 2, 111.

CORMANE R. H. — Immunology and Skin Diseases, Edward Arnold, Amsterdam, 1980.

DOUTRE M. S. şi col. — Les vascularites en dermatologie, *Revue Générale, Bordeaux Médical*, 1983, 16, 305—315.

GODEAU P., GUILLEMIN L. — Maladies Systémiques, Flammarion, Paris, 1985.

GOMES M. A., şi col., — Etudes comparatives de l'immunopathologie des lésions cutanées et de complexes immuns circulants dans la vascularite leucocytoclastique de type Gougerot, *Ann. Dermatol. Vénéreol.* 1982, 109, 35—43.

HERREMAN G. — Les vascularites, *Ann. med. int.*, 1981, 2, 132, 138—148.

JONES R. R. şi col. — Urticaria and vasculitis; a continuum of histological and immunopathological changes, *Brit. J. Dermatol.*, 1983, 108, 695.

Scanned with OKEN Scanner

LAKHAMPAL S., şi col. — Clinical and prognostic significance of vasculitis as an early manifestation of connective tissue disease syndromes, *Ann. Int. Med.*, 1984, 101, 743—748.
LEDERMANN J. A., HOFFRAND B. I. — Dapsone in allergic vasculitis, *J. Roy. Soc. Med.*, 1983, 76, 7, 613.
LESSANA L. M. şi col. — Vascularites nécrosantes cutanées, *Rev. Prat.*, 1980, 30, 53, 3674—3679.
LUBBE D. — Vasculitis allergica nach BCG, *Derm. Muschrft.* 1982, 168, 3, 162.
MONROE E. W. — Urticaria and urticarial vasculitis, *Med. Clin. North America*, 1980, 64, 5, 868.
NEUMAN N. H., şi col. — Depots d'immunoglobulines au niveau des parois vasculaires au cours du lupus erythemateux cutané. Une étude en immunofluorescence, *Ann. Dermatol. Vénéréol.*, 1982, 109, 8, 649—655.
PARISH W. E. — Microbial antigens in Vasculitis, în „Vasculitis", Londra, 1980, 129—150.
PARISH W. E. — The transition from acute to chronic vasculitis, Proc. XVI-th International Congress of Dermatology, Tokyo, May 1982, Tokyo University Press.
ROTH H. — Weitere Ehrfahrungen bei der Anwendung von Danazol, *Derm. Muschrft.* 1983, 169, 5, 311.
RUZICA R., GOERZ G. — Systemic lupus erythematosus and vasculitis urticaria. Effects of Dapsone and complement levels, *Dermatologica*, 1981, 162, 2, 203—206.
WINKELMANN R. K. — Pathology of vasculitis, Londra, 1980.
SAMS A., şi col. — Leukocytoclastic vasculitis, *Arch. Dermatol.*, 1976, 112, 219.
SAVEL P. H. şi col. — Vasculite leucocytoclastique et lymphocytaire des petits vaisseaux cutanés, *Ann. Dermatol. Vénéréol.*, 1982, 109, 5, 503—512.
SOTER N. A. — Necrotizing vasculitis of the skin, Proc. XVI-th Internat. Congr. Dermatol., Tokyo, May 1982, Tokyo University Press.
SYNKOWSKI, E. şi col. — Lupus erythematosus, laboratory tests in the diagnosis of the clinical forms, *Med. Clin. North America*, 1980, 5, 64.
TOSHIKI M. şi col. — Elimination of immune complexes in the skin, Proc. XVI-th Internat. Congr. Dermatol., Tokyo, May 1982, Tokyo University Press.
WEBSTER G. F. şi col. — Inhibition of chemiluminiscece in human neutrophils by dapsone, *Brit. J. Dermat.*, 1984, 110, 657—663.
WOLF H. H., SCHERRER P. — Allergic vasculitis, în: New Trends in Allergy, Editat de Reng J. şi Burg G., Springer Verlag, Berlin, 1981.
Rapport d'un groupe scinetifique de l'OMS sur le rôle des complexes immunes en pathologie, Geneve, 1976.

7.3.9. AFTE ŞI AFTOZE. SINDROMUL BEHÇET

Dr. GH. BUCUR

Este vorba de un capitol controversat al patologiei cutanate, existînd puncte de vedere diferite atît în problema delimitării cadrului nosologic, al terminologiei şi clasificării, precum şi în domeniul etiopatogeniei şi tratamentului, o serie de aspecte căutîndu-şi încă rezolvarea.

Delimitarea problemei — În practica curentă sînt utilizaţi următorii termeni:

— Afte simple, adică mici ulceraţii dureroase situate de regulă pe mucoase, şi mai rar pe tegument, ce apar în puseu acut, au o evoluţie efemeră şi se vindecă spontan, fără a lăsa cicatrice.

— Aftoza sau afte recidivante, afecţiune cu evoluţie cronică ce se caracterizează prin apariţia aftelor în pusee succesive sau subintrante, erupţia putînd dura mai multe săptămîni sau luni, cu posibilitatea reapariţiei recidivelor după o perioadă de latenţă de durată variabilă.

— Aftoza gravă — aftele gigante sau aftoza necrotică, la care aftele iau dimensiuni apreciabile, ulceraţiile capătă un caracter necrotic şi se vindecă greu, lăsînd cicatrice.

Scanned with OKEN Scanner

— Aftoza generalizată (marea aftoză Touraine), în care aftele se însoțesc de fenomene generale, leziunile interesînd și alte organe (ochii, articulațiile, vasele mari, sistemul nervos central etc.). Sindromul Behçet ar fi identic cu marea aftoză Touraine dar sînt și cercetători care-l consideră o afecțiune de sine stătătoare care, printre alte leziuni, prezintă și afte cutaneo-mucoase.

Istoric. Aftele au fost descrise de Hippocrate cu 400 de ani înaintea erei noastre. El utiliza termenul de „aphtai", care însemna veziculă și din care a derivat mai tîrziu „aphtosis". În medicina modernă, termenul de aftoză este introdus de Neumann în 1885, iar cel de afte recidivante de Miculitz și Kummel în 1888. În 1924, Touraine descrie marea aftoză care-i poartă numele iar în 1937. H. Behçet izolează sindromul omonim raporturile acestuia cu aftoza recidivantă și marea aftoză Touraine dînd naștere la numeroase controverse care nu sînt încă încheiate.

7.3.9.1. CLASIFICARE

Pînă în prezent nu există o clasificare unanim acceptată care să poată satisface toate criteriile: clinice, etiologice și evolutive. Cele mai cunoscute clasificări sînt următoarele:

a) În 1942 Touraine propune o clasificare topografică:
— aftoza mucoaselor, cu două forme: unipolară și bipolară;
— aftoza cutaneo-mucoasă;
— marea aftoză sau aftoza generalizată.

b) În 1963 Doermer împarte aftozele în:
— afte simple, banale sau vulgare;
— afte cronice sau recidivante.

c) În 1972 Rook, Wilkinson și Gebling le clasifică astfel:
— aftoza recidivantă;
— aftoza necrotică;
— sindromul Behçet.

d) În 1982 Horstein propune următoarea clasificare:
— aftoze neinfecțioase împărțite în:
— aftoze cu evoluție benignă: — forma minoră, tip Miculicz;
— forma majoră, tip Sutton;
— forma herpetiformă, tip Cooke;
— aftoze cu evoluție malignă: — sindromul (boala) Behçet;
— aftoze infecțioase (febra aftoasă umană).

În expunerea noastră am utilizat ultima clasificare deoarece este cea mai apropiată de realitățile clinice și cea mai cuprinzătoare.

7.3.9.2. AFTOZE CU EVOLUȚIE BENIGNĂ

Aftoza minoră (aftele de tip Miculicz) are două forme clinice: aftoza simplă sau vulgară și afotza cronică sau recidivantă.

— *Aftele simple* (aftele vulgare). Se manifestă sub forma unor mici ulcerații (între 3 și 8 mm) situate la nivelul mucoaselor (în special bucală) numărul leziunilor variind de la cîteva la mai multe zeci. Debutează printr-un sindrom prodromal caracterizat prin senzație de arsură sau de usturimi la locul viitoarelor leziuni, după care își fac apariția mici macule eritematoase. Acestea se transformă rapid în mici vezicule, ce au o evoluție efemeră, deoarece se

Scanned with OKEN Scanner

ulcerează și leziunile capătă aspectul specific al bolii. În faza de stare, leziunile îmbracă următoarele caractere:

— sînt ulcerații superficiale, punctiforme sau lenticulare;

— au marginile nete, bine delimitate, fiind situate pe o mucoasă bine vascularizată și de aspect normal (fig. 7.54);

— prezintă în jur un lizereu eritematos colorat roșu viu;

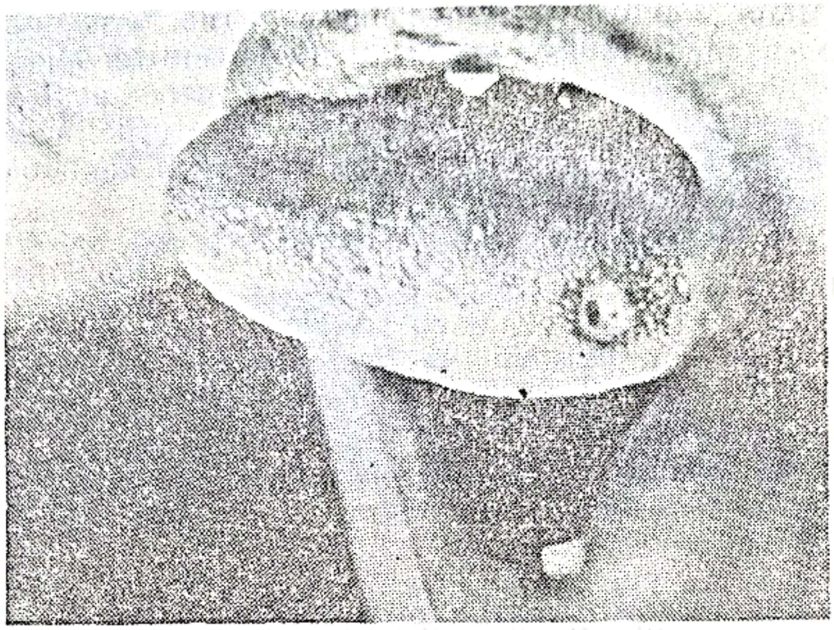


Fig. 7.54. — Afte simple diseminate pe mucoasa bucală.

— leziunile sînt dureroase, atît spontan cît mai ales la vorbire, masticație și înghițit, durerea fiind însoțită de hipersalivație și (uneori) de trismus;

— pe suprafața ulcerației se găsește un depozit fibrinos-gălbui;

— au o evoluție rapidă, vindecarea producîndu-se spontan în 5—8 zile;

— nu lasă cicatrice, imediat după vindecare mucoasa avînd un aspect normal;

— au localizare, de obicei, pe mucoasa jugală, în șanțul gingivolabial, pe marginile laterale și pe frenul limbii, pe mucoasa labială sau pe palatul moale;

— leziunile nu se însoțesc de febră, fenomene generale și nici de adenopatie.

În rare cazuri aftele se pot localiza și la nivelul faringelui (dînd tulburări de deglutiție) și a laringelui (cu disfonie importantă). Cercetări endoscopice au pus în evidență, la unii bolnavi, leziuni esofargiene și chiar la nivelul mucoasei gastrice. După localizare aftele simple se împart în: bucale, bipolare (interesînd gura și mucoasele genitale) și afte cutaneo-mucoase.

— Aftele bipolare reprezintă 10% din aftozele simple și interesează atît mucoasa bucală cît și cea genitală. Apariția leziunilor poate fi simultană sau succesivă. La nivelul mucoasei genitale, datorită condițiilor locale deosebite aspectul clinic al leziunilor poate fi complet diferit de cel al leziunilor bucale. Astfel, la bărbat leziunile localizate pe mucoasa balano-prepuțială sau pe gland simulează deseori niște sifilide ulceroase sau un herpes genital (fig. 7.55). Uneori se pot localiza pe uretra anterioară, însoțindu-se de

Scanned with OKEN Scanner

scurgeri uretrale, care pot simula o gonoree. Sînt și cazuri în care ulcerațiile confluează între ele luînd aspectul uretritei ulceroase descrise de Bertal.

La femei se localizează pe partea internă a labiilor mari sau mici, confundîndu-se frecvent cu herpesul genital.

— Aftele cutaneo-mucoase sînt mult mai rar întîlnite. Se pot asocia atît cu aftele bucale cît și cu cele bipolare. Deseori aftele genitale pot fi asociate cu leziuni ale tegumentului din zona perineală și perianală.

La bărbat, leziunile pot fi localizate pe teaca penisului și pe scrot. Leziunile în zona perianală se întîlnesc mai frecvent pe fundul pliurilor radiale perianale. Dar aftele pot avea localizări pe orice regiune cutanată, fiind izolate sau grupate. Ele debutează sub formă de papulo-vezicule deosebit de dureroase, ce se transformă în scurt timp în pustule, care se rup și trec în faza de ulcerații lenticulare superficiale, înconjurate de un discret halou inflamator. Sînt și cazuri la care debutul se face sub forma unei erupții pustuloase de tip acneiform. De cele mai multe ori leziunile cutanate au o evoluție scurtă vindecîndu-se după 8—10 zile fără cicatrice. Aftele simple constituie o boală relativ frecventă, între 20 și 50% din populație prezentînd cel puțin odată în viață astfel de leziuni.

Fig. 7.55. — Afte situate pe gland imitînd sifilidele.

Aftoza recidivantă (stomatita aftoasă, aftoza ulcero-recidivantă) este o afecțiune caracterizată prin apariția aftelor în pusee repetate sau subintrante, boala avînd o evoluție îndelungată și capricioasă. La 34% din cazuri recidivele survin în pusee subintrante, la 38% în pusee eruptive ce recidivează la intervale scurte de timp iar în 24% din cazuri recidivele apar în mod neregulat la intervale mari de timp. Leziunile pot fi unice sau multiple, uni- sau bipolare, însoțite sau nu de leziuni cutanate, cu apariție simultană sau consecutivă, de dimensiuni mici (afte miliare) sau mari (afte gigante), cu leziuni diseminate la distanțe mari sau confluente (stomatita difuză). Este cea mai importantă formă de aftoză reprezentînd 80% din aftele bucale. Puseele eruptive se pot succeda timp îndelungat de luni și ani de zile, cu intervale mari de liniște. Recidivele pot apare spontan sau declanșate de unii factori al căror rol este greu de stabilit.

Aftoza recidivantă se întîlnește mai frecvent la grupul de vîrstă între 20 și 50 de ani, fiind interesate în mod egal ambele sexe. La femei, puseele eruptive pot fi uneori ritmate de ciclul menstrual (afte catameniale).

Aftoza majoră sau de tip Sutton (aftoza gravă, afte gigante, aftoza necrotică). Este vorba de forme de aftoză cu leziuni mari, de pînă la 30 mm, cu leziuni de tip necrotic, cu margini proeminente și inflamate, simulînd uneori

Scanned with OKEN Scanner

o ulcerație canceroasă. Se vindecă greu, lăsînd cicatrice. Constituie 10% din erupțiile aftoase.

Sînt descrise mai multe tipuri clinice:

— Aftoza tip Sutton (Periadenitis mucosa necrotica recurrens). Apare de obicei la copii sau persoane tinere. În faza inițială leziunile au un caracter nodular iar după 3—4 zile se produce ulcerația ce capătă un aspect crateriform. Se asociază cu o periadenită regională importantă. Vindecarea se obține mult mai greu decît în aftele obișnuite lăsînd cicatrice. Concomitent, la o parte din cazuri, se asociază leziuni tipice de afte bucale, ușurînd diagnosticul.

— Aftoza (sindromul) Neumann se întîlnește mai frecvent la femeile de vîrstă mijlocie. Debutează cu fenomene generale și febră ridicată, după care apar aftele bucale sau genitale cu aspect gigant, la care se pot asocia leziuni cutanate de tip maculo-papulos sau veziculo-pustulos cu evoluție necrotică. Rareori apar și noduli hipodermici dureroși, roșii-violacei cu localizare la nivelul membrelor.

În unele cazuri se mai întîlnește o conjunctivită de tip cataral și artralgii puternice și difuze, interesînd cu predilecție articulațiile mari. Simptomatologia regresează treptat în decurs de 3 săptămîni, recidivele fiind posibile.

Aftoza herpetiformă de tip Cooke este o formă ce prezintă leziuni numai la nivelul cavității bucale, interesînd, spre deosebire de aftoza vulgară, și gingiile, palatul dur și fața superioară a limbii. În faza inițială leziunile au aspectul de vezicule grupate în buchete, după ruperea veziculelor formîndu-se ulcerațiile care pot cuprinde o mare parte din mucoasa bucală. Leziunile sînt foarte dureroase, împiedică alimentarea și vorbirea. Se asociază o stare de rău general și o pierdere ușoară în greutate.

Leziunile evoluează timp de 10—14 zile și pot recidiva înainte ca vechile leziuni să se vindece, uneori boala avînd un caracter neîntrerupt mai multe săptămîni. Constituie 10% din aftozele recidivante.

Examenul histopatologic al aftelor cu evoluție benignă nu arată modificări specifice. În faza de debut se evidențiază fenomenul de veziculație, ce evoluează rapid spre formarea de cavități mari ce distrug epiteliul aproape în întregime, pînă la submucoasă. Prin ruperea veziculei se formează o ulcerație, fundul acesteia fiind acoperit de un depozit de fibrină, limfocite, plasmocite și polinucleare. La nivelul dermului se întîlnește un infiltrat limfo-plasmocitar (și mai rar cu polinucleare) situat în jurul capilarelor și al galandelor salivare. În formele grave sau necrotice leziunile principale sînt situate la nivelul vaselor unde întîlnim: degenerescență hialină cu endovascularită, și un infiltrat inflamator al pereților. În cazurile cu leziuni profunde de tip necrotic se întîlnesc chiar leziuni de arteriolită obliterantă (Lehner).

Explorările biologice de laborator nu aduc nici un fel de date utile pentru a confirma sau infirma diagnosticul de aftoză.

Etiopatogenie. Etiologia aftelor și aftozelor este confuză. Împrejurările în care ele apar sînt foarte variate, diferă de la un bolnav la altul și uneori la același bolnav, de la un puseu la altul. Puține sînt cazurile în care afecțiunea apare mereu în aceeași situație determinantă.

Cauzele ce determină apariția puseului eruptiv sînt extrem de variate și ele au fost împărțite în: predispozante, favorizante și declanșante.

Cauze predispozante. Incidența familială este întîlnită la 20—45% din bolnavi și după majoritatea autorilor ar fi vorba despre un factor genetic

Scanned with OKEN Scanner

necunoscut (după alţii ar fi vorba de un agent infecţios). Cercetările de imunogenetică asupra antigenului HLA nu au fost concludente. Se admite existenţa unui teren disreactiv predispus.

Cauze favorizante. Pe fondul unui teren predispus boala ar fi precipitată de o serie de factori:

— agenţi fizici — traumatisme locale, iritaţii ale mucoasei prin unele alimente, prin lipsa de igienă, factori chimici sau radiaţii ionizante (radioterapie);

— factori chimici — medicamente iritante aplicate local (în stomatologie), substanţe chimice aplicate în scop terapeutic etc. ;

— agenţi biologici — infecţii microbiene, virotice şi micotice ale cavităţii bucale, pot declanşa puseele eruptive;

— stări morbide generale — boli hematologice, diabet zaharat, cancere viscerale, reacţii toxico-alergice, tratamente cu citostatice, avitaminoze (mai ales carenţa de vit. B_{12} şi acid folic), focare infecţioase ale extremităţii cefalice sau a altor zone etc.

Factori declanşatori. Dacă sînt cunoscuţi factorii ce favorizează apariţia bolii, factorii cauzali imediaţi sînt numai bănuiţi, existînd mai multe teorii:

— Teoria infecţioasă susţinută pînă de curînd (Barille — 1963; Graykowsky — 1965) a atribuit apariţia aftelor exacerbării patogenităţii unor germeni: b. Crassus pentru afte genitale, stafilococul sau formele L ale streptococului (după alţii ar fi incriminat Streptococcus sanguis tip 2A) în aftele bucale. Existenţa unei alergii la stafilococ şi obţinerea de rezultate terapeutice favorabile prin desensibilizări cu antigene streptococice (Boiget, 1974) au constituit argumente pentru această ipoteză.

Teoria virotică a avut mulţi susţinători şi s-a bazat pe date de laborator (Sezer 1953, Evans 1957, Franceschetti 1960, Mortada 1964 etc.). Au fost rînd pe rînd aduse argumente pentru incriminarea virusului febrei aftoase, a virusului herpetic, a unui virus specific etc., dar pînă la urmă ipoteza nu s-a confirmat şi cercetările moderne au infirmat-o.

Teoria alergică se bazează pe existenţa a numeroase cazuri declanşate de factori antigenici, mereu aceiaşi (medicamente) sau a unei sensibilizări (pusă în evidenţă prin mijloace de laborator la diferiţi antigeni microbieni sau de mediu). Existenţa unui teren disreactiv la aceşti bolnavi a făcut ca valoarea acestor cercetări să scadă şi datelor acumulate să li se dea altă explicaţie.

Teoria imunologică se bazează pe o serie de date mai recente. Astfel, Shimizu şi Oshima pun în evidenţă anticorpi antimucoasă bucală la 42% din cazuri. Lucrările lui O' Duffie, care a evidenţiat astfel de anticorpi la 20% din persoanele normale, pun sub semnul întrebării această ipoteză. Efectul favorabil al corticoterapiei ar constitui, de asemeni, un argument în favoarea teoriei imunologice.

În ultima vreme se aduc din ce în ce mai multe argumente asupra existenţei unui teren disreactiv (probabil predispus genetic) unde intervenţia unui complex de factori declanşează procese patogenice complexe, aşa cum se va arăta în descrierea mecanismului sindromului Behçet (considerat o formă a aftozei generalizate).

Diagnosticul diferenţial al aftelor se face cu o serie de afecţiuni care se însoţesc de leziuni bucale:

Scanned with OKEN Scanner

Leziunile aftoide din pemfigus vulgar: sînt de obicei localizate și foarte dureroase, se instalează mai încet și nu au tendință la vindecare spontană.

Herpesul mucoaselor începe cu febră; leziunile sînt mai puțin dureroase; constă în vezicule dispuse în buchet ce lasă apoi ulcerații punctiforme ce confluează în mici plăci cu contur geografic; au localizare pe orice zonă inclusiv palatul dur și gingiile.

Angina herpetică, întîlnită la copii: leziunile sînt localizate numai pe amigdale, stîlpii anteriori și lueta; se asociază cu adenopatie regională; se însoțește de afectarea stării generale; este deosebit de dureroasă.

Stomatita aftoidă care debutează prin alterarea stării generale (febră 40°), cefalee, inapetență, după care apar numeroase ulcerații bucale ce au inițial un caracter veziculo-pustulo-eroziv. În jur prezintă un halou inflamator, adenopatie regională dureroasă, jenă accentuată la masticație și deglutiție precum și halenă fetidă. Boala apare spontan sau se asociază cu unele boli infecțioase: scarlatină, rujeolă, tuse convulsivă, difterie etc. În ultima vreme s-a dovedit (Dodd, Black, și alții), că stomatita aftoidă este produsă de virusul herpetic.

Febra aftoasă, boala infecțioasă a ovinelor, porcinelor și caprinelor, poate fi contractată în mod excepțional și de om, mai ales de copii (contaminați prin lapte) și îngrijitorii de animale (prin contactul direct cu animalele bolnave). După o perioadă de incubație de 3—4 zile, apare febră, cefalee, afte (inițial la locul inoculării, apoi în cavitatea bucală și pe piele). Pe mucoase, leziunile ulcerative sînt difuze în prima fază, de tip eritemato-edematos, apoi veziculo-pustulo-ulcerativ și se însoțesc de adenopatie regională, sialoree și disfagie importantă. Febra cedează de îndată ce apar leziunile iar ulcerațiile se vindecă spontan în 7—10 zile. Diagnosticul de certitudine nu se pune decît prin reacții de fixare a complementului, neutralizarea virusului prin seruri specifice sau izolarea lui.

Tratament. Tratamentul local. În etapa actuală, cele mai bune rezultate se obțin cu corticoizi aplicați local, mai ales înglobați într-o pastă adezivă ce conține pectină și celuloză (Orabase). Efectul este mult mai bun dacă se aplică din stadiul prodromic, cînd pot împiedica apariția aftelor. Aplicați după apariția ulcerațiilor diminuează gravitatea leziunilor și scurtează durata evoluției. Cel mai frecvent se utilizează Triamcinolonul, 0,1 g substanță activă la 1 g bază adezivă; Betametazonul sau Hidrocortizonul au efecte asemănătoare. Se mai utilizează coloranți în soluție apoasă: albastru de metilen 1%, violet de gențiana 1%.

În unele cabinete stomatologice se mai utilizează badijonări cu substanțe caustice în concentrații slabe: acid salicilic 10%, acid tricloracetic 2—3% în soluție glicerinată; acid cromic 2%; nitrat de argint 2—5%.

Tetraciclina, în aplicații locale, are, de asemeni, efecte favorabile, mai ales cînd este asociată cu Hidrocortizon și Stamicin, după formula: Rp/Tetraciclină 2 g, Hidrocortizon 100 mg, Stamicină 1.500.000 u., pulbere tragacant 0,60 g, Glicerină 10 g, apă cloroformată 90 ml. Aplicațiile locale alternează cu spălături locale cu infuzii de mușețel alcalinizate și glicerinate, eventual cu adaus de Xilină.

Se mai poate aplica (după Lehner) următoarea formulă: o capsulă de Tetraciclină și 250.000 u. Stamicină ce se dizolvă într-o lingură de apă și se păstrează soluția în gură atît cît este posibil. Se repetă aplicația de 4 ori pe zi.

Scanned with OKEN Scanner

Tratamentul general de cele mai multe ori nu este necesar. Dacă leziunile se extind sau apar crize subintrante se poate introduce corticoterapia generală, în doze mici și cură scurtă, de preferat sub protecție cu un antibiotic (Tetraciclină 2 g/zi) cu efecte din cele mai bune, dar cu posibilitatea recidivei după spspendarea curei.

În aftozele cu recidive repetate se pot încerca și unele medicamente antivirale: Virustat, Viregyt. Verugan, Flumidîn etc., cu rezultate variabile, uneori satisfăcătoare.

Mascuro și colab. raportează rezultate satisfăcătoare cu Talidomidă 100 g/zi, cură de 12 zile. După 24 de ore aftele nu mai sînt dureroase, iar după 7—10 zile sînt vindecate. Indicațiile tratamentului sînt însă limitate avînd în vedere efectul teratogen al Talidomidei.

Tratamentul cu Levamisol 50 mg/zi, 3 zile pe săptămînă, timp de 8 săptămîni, se aplică în aftoza recidivantă cu ameliorări importante, dar fără a duce la dispariția completă a puseelor eruptive.

7.3.9.3. AFTOZE CU EVOLUȚIE MALIGNĂ

Sindromul Behçet (triplul sindrom Behçet, aftoza Behçet, boala Behçet, marea aftoză Touraine). Este un sindrom caracterizat prin ulcerații de tip aftoid ale mucoasei bucale, organelor genitale și pielii, la care se asociază leziuni oculare și mai rar afectarea articulațiilor, leziuni vasculare, ale sistemului nervos și altor organe interne, deseori afectînd și starea generală. Boala a fost izolată în 1937 de profesorul turc Hulusi Behçet, care i-a atribuit o origine virotică. De atunci au fost făcute în acest domeniu numeroase cercetări dar majoritatea problemelor privind etiologia, patogenia și încadrarea sindromului au rămas nerezolvate.

Boala se întîlnește în toate țările, dar frecvența este mică. Afectează de 5—10 ori mai frecvent bărbații decît femeile. Distribuția pe glob este inegală, fiind mai des întîlnită în regiunea orientală a Mării Mediterane (la Istambul au fost descrise 107 cazuri) și în Japonia, unde ajunge la 80 cazuri la 10 000 locuitori (Hokkaido). În Anglia are o frecvență de 0,064 cazuri la 10 000 locuitori iar în SUA de 1 caz la 800.000 locuitori. În unele zone ale globului (insulele Hawai) nu a fost încă semnalată. În țara noastră există cazuri sporadice dar suficiente pentru ca această problemă să rămînă în atenția specialiștilor. Este recunoscut grupajul familial al unor cazuri, astăzi explicat prin terenul particular, cu predispoziție genetică, pe care îl au bolnavii. Vîrsta nu joacă nici un rol, deoarece se întîlnesc cazuri de la 3 pînă la 70 ani, cele mai multe fiind observate la tineri, între 10 și 30 de ani. Boala are o evoluție îndelungată și capricioasă, cu simptomatologie polimorfă și schimbătoare, cu lungi perioade de remisiune, și recidive neașteptate.

Simptomatologie — Boala debutează frecvent cu fenomene generale: febră, astenie, fatigabilitate, anorexie, scădere în greutate, după care apar leziunile specifice bolii. Manifestările sindromului Behçet sînt proteiforme și au fost împărțite în două categorii (Lehner): majore și minore.

— Manifestările majore sînt: ulcerațiile bucale, ulcerațiile genitale, leziunile oculare și leziunile cutanate.

— Manifestările minore sînt: artrita, leziunile vasculare, leziunile neurologice, gastro-intestinale, renale etc.

Scanned with OKEN Scanner

a) *Manifestările majore* sînt considerate semne clasice ale bolii, fiind întîlnite în majoritatea cazurilor.

— *Ulcerațiile bucale* sînt întîlnite, după autorii mai vechi, la 100% din cazuri și pînă de curînd erau considerate ca un simptom obligator al bolii. Astăzi se admite că pot exista și cazuri în care ele lipsesc. În general au aspec-

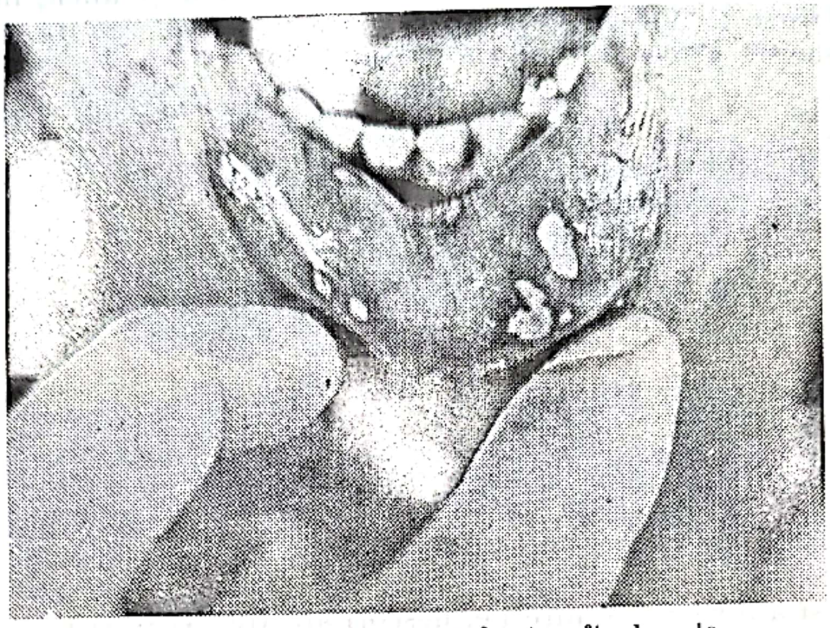


Fig. 7.56. — Sindrom Behçet: afte bucale.

tul aftelor banale, neexistînd aspecte clinice specifice pentru Behçet. Ulcerațiile locale pot îmbrăca trei aspecte clinice (asemenea aftelor): minore, majore și herpetiforme. Ulcerațiile minore se întîlnesc la 63% din cazuri, cele majore se găsesc la 12% iar cele herpetiforme la 8%, o distribuție asemănătoare cu cea din aftoze. Leziunile gigante au o evoluție prelungită și se vindecă greu, după mai multe săptămîni sau luni, pe cînd cele minore au o durată scurtă. Au localizările obișnuite ale aftelor, recidivele putînd apare la intervale variabile de timp, dar pot evolua și în pusee subintrante. Apariția puseelor eruptive ca și oprirea lor este capricioasă, factorii determinanți neputînd fi sesizați prin observația clinică sau controale de laborator (fig. 7.56).

— *Ulcerațiile genitale* se întîlnesc în 75% din cazuri și sînt precedate frecvent de infiltrate nodulare locale. Ele pot apare concomitent cu leziunile bucale sau consecutiv lor. Sînt și cazuri în care ele constituie prima manifestare a bolii. Leziunile sînt deobicei profunde și lasă în 2/3 din cazuri cicatrice. La bărbați se localizează, de regulă, pe mucoasa balano-prepuțială dar frecvent și pe scrot sau la baza penisului. La femei se întîlnesc în regiunea vulvară, unde pot simula ulcerul acut Lipschütz, dar și pe mucoasa vaginală. La gravide leziunile vaginale sînt mai numeroase. În general, se observă că la femei ulcerațiile genitale sînt de două ori mai frecvent întîlnite decît la bărbat.

— *Leziunile oculare* se întîlnesc în 75% din cazuri. Ele se întîlnesc mai frecvent în cazurile cu debut înainte de 24 de ani. Se pare că se întîlnesc mai des în cazurile din Turcia și din Japonia. Dacă în Anglia uveitele de tip Behçet reprezintă 3% din totalul uveitelor, în Japonia ele totalizează 20%.

Scanned with OKEN Scanner

Primele manifestări interesează polul anterior al ochiului și nu sînt evocatoare pentru această boală: fotofobie , slăbirea acuității vizuale și conjunctivita. Apoi apar leziunile specifice: ulcerații corneene, iridociclita cu irisul hipervascularizat, opac și aderent la cristalin. Treptat este cuprins și polul posterior al ochiului, fiind afectate uveea, coroida, corpii ciliari etc. Astfel se instalează uveita cronică, asociată sau nu cu hipopion. În fazele avansate se ajunge la opacifierea corpului vitros și corioretinita hemoragică (cu microflebite ale venulelor retiniene) și degenerescența microchistică a maculei „în fagure de miere", cu atrofia nervului optic și cecitate completă. Prezența tromboflebitelor venelor retiniene și vitreene are mare importanță diagnostică, fiind considerate al 4-lea semn al bolii sau semnul lui Amantiades. Sînt cazuri în care leziunile oculare constituie prima manifestare a bolii precum și forme la care leziunile oculare lipsesc. De cele mai multe ori, leziunile oculare debutează unilateral după care treptat apar leziuni bilaterale. Dintre multiplele leziuni oculare uveita recidivantă, cu sau fără hipopion, este considerată ca leziunea specifică pentru sindromul Behçet.

— *Leziuni cutanate* apar în 75% din cazuri, de obicei ceva mai tîrziu decît leziunile mucoaselor și îmbracă aspecte clinice diverse: pustule sterile (localizate pe obraji), leziuni papulo-veziculo-buloase (asemănătoare eritemului polimorf), ulcerații cutanate diverse, infiltrate hipodermice nodulare (de tipul eritemului nodos, întîlnit mai frecvent la femei) sau tromboflebite migratorii. Cele mai multe leziuni sînt localizate la nivelul gambelor. Ulcerațiile se vindecă în 12—14 zile lăsînd frecvent cicatrice.

O particularitate a bolii Behçet o constituie hipersensibilitatea pielii la înțepătura cu acul, manifestată printr-o reacție eritemato-papuloasă urmată de formarea unei pustule sterile, fenomen descris de Blomberg, Jensen și Nazzaro în 1941 sub numele de „testul de patergie". Acesta este întîlnit la 80% din cazuri iar în unele zone ale globului apare foarte rar, cum se întîmplă cu bolnavii din Marea Britanie. În cazul introducerii intradermice a unor substanțe active (antigeni microbieni, antigeni de mediu), reacțiile locale sînt mai puternice decît după o simplă înțepătură cu acul.

b) *Manifestările minore.* Acestea nu sînt obligatorii pentru precizarea diagnosticului și sînt considerate drept manifestări posibile ale bolii.

— *Atingerile articulare* au o evoluție pasageră, fiecare episod durînd pînă la două luni. Se întîlnesc la 45—50% dintre bolnavi și pot constitui uneori prima manifestare a bolii. De cele mai multe ori însă apar după un interval variabil de timp de la primele simptome ale afecțiunii. În majoritatea cazurilor (70%) procesul are o localizare monoarticulară fiind interesate cu predilecție articulațiile mari.

Sindromul articular îmbracă următoarele manifestări clinice:

— artralgii localizate la o singură articulație sau difuze, ce se calmează la repaus;

— artrite și periartrite ale unor articulații mari, cu instalarea de tumefacții articulare, cu hidartroză și importanță funcțională.

— periartrite, mono- sau poliarticulare, mai ales de tipul tenosinovitelor.

Dacă inițial prinderea articulațiilor are un caracter zgomotos, după un tratament corect se poate obține remisiunea fără a lăsa sechele. Sînt și cazuri, mai rar întîlnite, în care procesul interesează articulațiile interfalangiene, simulînd o poliartrită reumatoidă. Dar în aceste cazuri anticorpii

Scanned with OKEN Scanner

antinucleari sînt negativi, factorul reumatoid absent iar biopsia sinovială arată un aspect diferit de cel din poliartrită. Ca și celelalte atingeri articulare din boala Behçet și aceste leziuni se rezorb relativ ușor. Toate aceste procese articulare au tendință la recidive.

— *Leziunile sistemului nervos* sînt întîlnite în 10% din cazurile europene, fiind mai frecvente în Japonia. Ele apar de obicei în fazele mai avansate ale bolii și se găsesc mai frecvent la bolnavii tineri, îmbrăcînd aspecte clinice variate.

Sindromul meningean poate fi tipic sau incomplet, manifestat numai prin cefalee atroce sau cu simptomatologia completă. Sindromul encefalitic este uneori difuz și manifestat inițial prin confuzie mintală, depresiune psihică, tulburări de memorie, iar în fazele avansate prin comă profundă. În cazul leziunilor localizate apare hemipareza, hemiplegia, paraplegia etc. Mai pot fi întîlnite atingeri ale nervilor cranieni, leziuni piramidale și bulbare (însoțite de tulburări respiratorii sau circulatorii), leziuni focale ale scoarței cerebrale (manifestate prin crize de epilepsie).

— *Manifestările vasculare* nu se întîlnesc decît în 20—25% din cazuri dar au o importanță deosebită în diagnosticul și evoluția bolii. Se admite că majoritatea leziunilor viscerale apar datorită unor tromboze sau angeite ale vaselor mici din organele respective. Atingerea vaselor mari îmbracă aspecte clinice particulare. Pot fi astfel întîlnite vascularite hipodermice de tipul eritemului nodos, al tromboflebitelor periferice simple sau al flebitei migratorii cu evoluție recidivantă, al tromboflebitei profunde, care interesează marile trunchiuri venoase ale membrelor și chiar venele cave, lăsînd sechele postflebitice uneori deosebit de grave. În mod excepțional sînt afectate și arterele, întîlnindu-se astfel: arterite ale membrelor inferioare, tromboze arteriale (cu evoluție acută spre gangrena extremităților), anevrisme arteriale etc. La fel de rar se întîlnesc și atingeri cardiace: endocardite, pericardite și miocardite cu tulburări de ritm.

— *Manifestări digestive* se întîlnesc în 14% din cazuri în Europa și în 40—50% din cazuri în Japonia. Ele constau în tulburări de tranzit intestinal, epigastralgii, hemoragii digestive etc. Cele mai frecvente sînt manifestările intestinale, în special colitele ulceroase și sindromul de malabsorbție. Gravitatea acestor tulburări a sugerat lui Cottini și Randazzo termenul de sindrom cutaneo-muco-intestinal menit să-l înlocuiască pe cel de sindrom Behçet.

— *Manifestările respiratorii* se găsesc la 5% din cazuri și constau din: laringite, mediastinite, pleurezii, bronhopneumonii și hemoptizii.

Manifestările renale sînt foarte rare și de importanță minoră: albuminurii, hematurii etc.

Alte manifestări — Lista simptomatoligiei sindromului Behçet este departe de a fi încheiată. Unele localizări merită să fie menționate: orhiepididimita acută la bărbat și amenoreea la femeie.

Forme clinice. În funcție de simptomatologie sindromul Behçet poate îmbrăca următoarele forme clinice (Barnes):

— Tipul aftozic (marea aftoză Touraine), unde pe primul plan stau leziunile cutaneo-mucoase și care are două variante: aftoza muco-cutanată și aftoza generalizată.

— Tipul cutaneo-mucos (vasculo-Behçet), manifestat în primul rînd prin ulcerațiile uro-genitale și cutanate, aftele bucale trecînd pe planul doi.

Scanned with OKEN Scanner

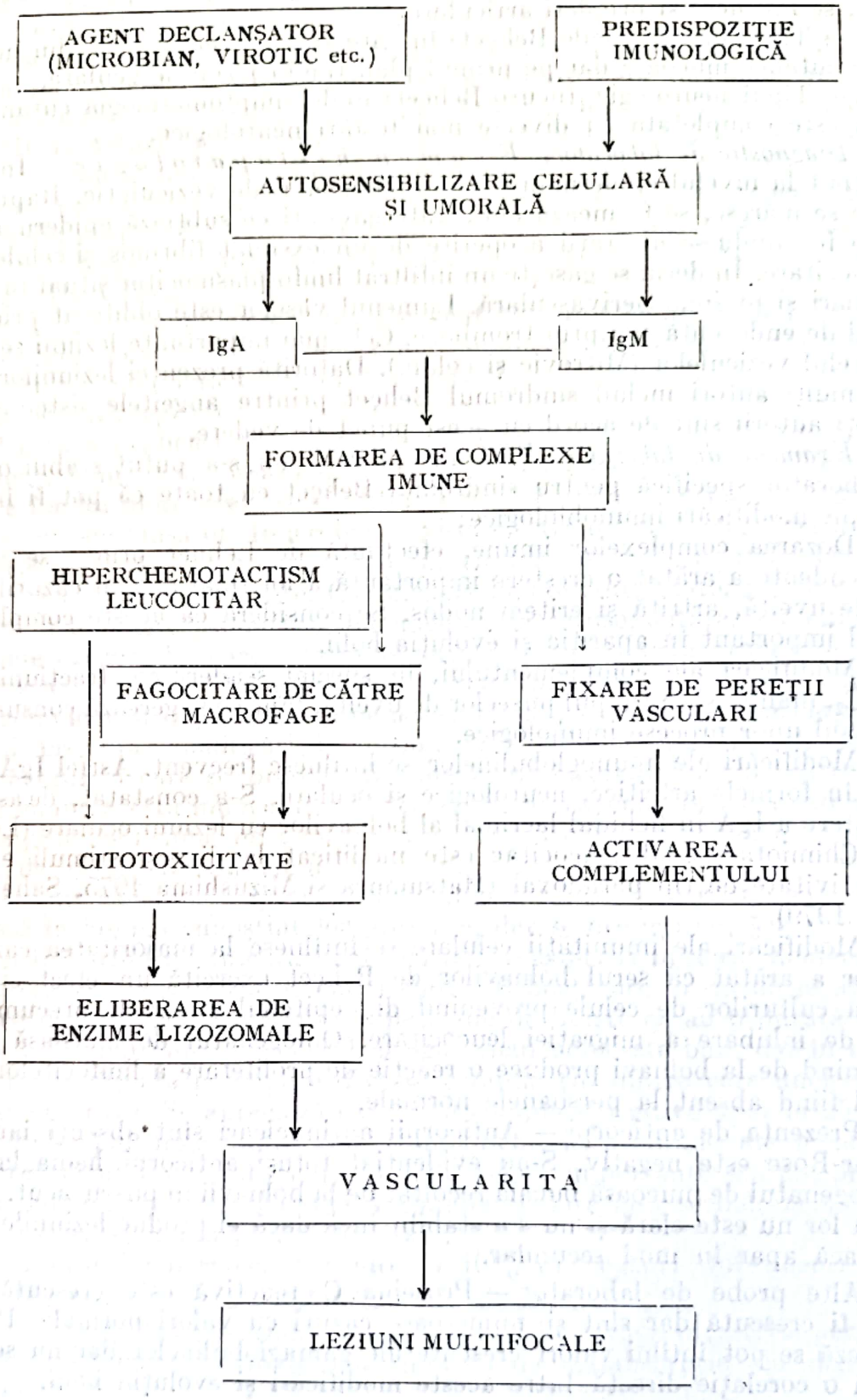


Fig. 7. 57 — Schema fiziopatologiei sindromului Behçet (Modificată după Lehner).

Scanned with OKEN Scanner

— Tipul artritic, în care, pe lîngă leziunile tipice ale mucoaselor și pielii, se întîlnesc și prinderi articulare.

— Tipul ocular (oculo-Behçet) în care sînt prezente unele din manifestările cutaneo-mucoase dar pe primul plan rămîn leziunile oculare.

— Tipul neurologic (neuro-Behcet) unde simptomatologia cutaneo-mucoasă este completată cu diverse manifestări neurologice.

Diagnostic de laborator. Examen histopatologic — În fazele de debut la nivelul epidermului apare fenomenul de veziculație. Rapid veziculele se măresc, se formează adevărate cavități ce subțiază epidermul, apoi îl rup formîndu-se ulcerații acoperite de un exsudat fibrinos și celule limfoplasmocitare. În derm se găsește un infiltrat limfo-plasmocitar situat în pereții vasculari și în zona perivasculară. Lumenul vaselor este obliterat prin fenomenul de endotelită sau prin tromboze. Cele mai importante leziuni se găsesc la nivelul veziculelor (Mitrovic și colab.). Datorită prezenței leziunilor vasculare, mulți autori includ sindromul Behçet printre angeitele sistemice, dar nu toți autorii sînt de acord cu acest punct de vedere.

Examene de laborator. Pînă în prezent nu s-a putut stabili o probă de laborator specifică pentru sindromul Behçet cu toate că pot fi întîlnite multiple modificări imunobiologice:

Dozarea complexelor imune, efectuată de Lehner prin șase metode independente a arătat o creștere importantă a lor, mai ales în cazurile însoțite de uveită, artrită și eritem nodos. Se consideră că aceste complexe au un rol important în apariția și evoluția bolii.

Modificări ale complementului, în special scăderi ale fracțiunilor C_3, C_4 și C_2, înainte și în timpul puseelor de uveită, fapt ce sugerează consumul lor în cursul unor procese imunologice.

Modificări ale imunoglobulinelor se întîlnesc frecvent. Astfel IgA în ser cresc în formele artritice, neurologice și oculare. S-a constatat, de asemeni, o creștere a IgA în lichidul lacrimal al bolnavilor cu leziuni oculare (Lehner).

Chimiotactismul leucocitar este modificat la diverși stimuli existînd o reactivitate de tip paradoxal (Matsumura și Mizushima 1975, Sahel 1977, Haim 1979).

Modificări ale imunității celulare se întîlnesc la majoritatea cazurilor. Lehner a arătat că serul bolnavilor de Behçet exercită un efect citotoxic asupra culturilor de celule provenind din epiteliul gingival, precum și un efect de inhibare a migrației leucocitare. Omogenatul de mucoasă bucală provenind de la bolnavi produce o reacție de proliferare a limfocitelor, fenomenul fiind absent la persoanele normale.

Prezența de anticorpi — Anticorpii antinucleari sînt absenți iar testul Waaler-Rose este negativ. S-au evidențiat totuși anticorpi hemaglutinanți a omogenatul de mucoasă bucală recoltat de la bolnavii în puseu acut. Semnificația lor nu este clară și nu s-a stabilit încă dacă ei produc leziunile bucale sau dacă apar în mod secundar.

Alte probe de laborator — Proteina C reactivă este crescută. VSH poate fi crescută dar sînt și numeroase cazuri cu valori normale. Pe electroforeză se pot întîlni valori crescute ale gamaglobulinelor dar nu se poate stabili o corelație directă între aceste modificări și evoluția bolii.

Etiopatogenie. Cauza sindromului Behçet nu este cunoscută. De la descrierea sindromului și pînă în prezent s-au elaborat mai multe ipoteze, aducîndu-se argumente în favoarea teoriei streptococice și virotice, dar aceste

Scanned with OKEN Scanner

date nu au fost confirmate. În ultima vreme s-au acumulat fapte numeroase privind originea imunologică a bolii (Lehner, Barnes, O'Duffy și alții). În acest sens au fost aduse următoarele argumente:

Susceptibilitatea genetică pentru sindromul Behçet, sugerată de existența a numeroase cazuri familiale, a fost confirmată începînd din 1973, cînd s-a constatat pentru prima dată că acești bolnavi aparțin anumitor grupe HLA. Astăzi este cunoscut că forma muco-cutanată se asociază mai frecvent cu antigenul HLA-B_{12}, forma artritică cu antigenul HLA-B_{27} iar forma oculară cu HLA-B_5. Interesantă este observația că apartenența la una sau alta din grupele HLA variază de la țară la alta. Astfel, în Japonia, Ohno găsește mai frecvent antigenul HLA-B_5 iar în Turcia și Anglia se găsește antigenul HLA-Bw_{51}.

Tulburările imunologice sînt frecvent întîlnite la acești bolnavi: prezența de complexe imune, scăderi ale complementului, modificări ale Ig, modificări ale chimiotactismului leucocitar și ale imunității celulare, prezența unor anticorpi etc.

Pentru a explica intimitatea procesului bazat pe datele cunoscute pînă în prezent, Lehner elaborează următoarea schemă patogenică (fig. 7.57).

Pe fondul unui teren susceptibil la reacții imune anormale, intervenția unui agent declanșator (microbian, virotic, traumatic, etc.) declanșează un proces de autosensibilizare celulară, cu formarea de imunoglobuline și de complexe imune circulante. Complexele imune sînt fixate, pe de o parte de către macrofage, producînd fenomenul de citotoxicitate, cu eliberarea de enzime lizozomale, care determină leziuni de vascularită urmate de modificări viscerale. Pe de altă parte, complexele imune se fixează pe vase, activează complementul și produc și pe această cale vascularită. În același timp, bolnavii prezintă modificări importante ale chimiotactismului leucocitar. În momentul în care se produce fenomenul de citotoxicitate de către complexele imune acesta induce un aport crescut de leucocite în zona respectivă, unde se produce fenomenul de leucocitoclazie, cu eliberare de enzime celulare urmate de leziuni ale vaselor de tipul angeitelor.

Desigur că această ipoteză este valabilă numai pentru etapa actuală, elaborată în lumina cunoștințelor prezente, dar se presupune că ea va suferi probabil în curînd modificări, odată cu noi descoperiri în acest domeniu.

Evoluție și complicații. Sindromul Behçet are o evoluție cronică cu pusee de activare despărțite de perioade de liniște ce au o durată variabilă, de la 2 la 10 ani. În general, prognosticul bolii este bun, dar în timpul puseelor de activare pot apare diverse complicații, dintre care unele pot fi deosebit de grave. Se apreciază că aceste complicații grave apar la 25% din cazuri. Cele mai importante sînt tromboflebitele profunde ale membrelor inferioare sau ale cavei inferioare, ce lasă sechele importante sau pot produce embolii pulmonare, deseori letale. Leziunile oculare lasă sechele la 46% din cazuri, uneori ajungînd pînă la cecitate.

Complicațiile nervoase întîlnite la 10% din cazuri sînt uneori grave (meningite, encefalite), ducînd deseori la deces.

Leziunile gastro-intestinale produc uneori hemoragii digestive, perforații intestinale, ocluzii intestinale sau sindrom de malabsorbție (cu denutriție accentuată).

În numeroase cazuri se obține vindecarea după 5 pînă la 20 de ani de evoluție.

Scanned with OKEN Scanner

Diagnosticul pozitiv al sindromului Behçet este dificil, deoarece de cele mai multe ori nu există o simptomatologie completă. După Barnes, pentru diagnosticul pozitiv trebuie ținut seama de prezența simptomelor majore sau de asocierea lor cu simptomele minore. Astfel:

— pentru *diagnosticul definitiv* al bolii pledează prezența a trei simptome majore și două minore sau a trei simptome majore;

— pentru *diagnosticul de sindrom complet* pledează prezența a patru simptome majore;

— pentru *sindrom incomplet* pledează două simptome majore și două minore sau leziuni oculare și un simptom major;

— pentru *suspiciune de sindrom Behçet* — prezența a două simptome majore.

Sînt și autori care iau în discuție și alți factori. Astfel, după Yazici, prezența semnului de patergie și apartenența la grupa antigenică HLA-B_5 pledează pentru diagnosticul de sindrom Behçet. Pentru diagnostic mai sînt utile și următoarele semne: flebitele superficiale, tromboflebitele profunde, pusee repetate de periflebite, prezența de pseudofoliculite etc.

Diagnosticul diferențial se face în primul rînd cu Pemfigusul vulgar, unde leziunile bucale precedează apariția leziunilor cutanate la 60% din cazuri și în această situație diagnosticul nu poate fi precizat decît prin examen histopatologic. Se mai ține seama că în pemfigus leziunile debutează sub forma de bule, care se rup repede lăsînd ulcerații dureroase și la marginea cărora mai persistă resturi epidermice; cu boala Dühring-Brocq ce se caracterizează printr-o erupție polimorfă cu vezicule în buchete ce apar pe un fond eritematos însoțite de prurit și senzație de arsură, alternînd cu leziuni buloase. Leziunile bucale sînt rare și puțin grave; cu eritemul polimorf major, care debutează brutal cu alterarea stării generale și febră, urmate de erupții cutanate eritemato-papulo-buloase și participarea bucală complexă (bule, vezicule etc.) precum și atingerea conjunctivei și a mucoasei nazale.

Tratamentul sindromului Behçet este puțin eficace și controversat.

— Medicația imunodepresoare are efecte favorabile în puseele acute ducînd la dispariția relativ rapidă a leziunilor. Prednisonul administrat în doze de 30—40 mg/zi, în cură de 25—30 zile vindecă ușor leziunile cutanate cu posibilitatea reapariției la suspendarea curei. Sînt și cazuri în care corticoterapia nu este eficientă sau la care apar agravări.

— Medicația citostatică (Imuran, Metotrexat) poate, de asemeni, jugula puseele evolutive. Asociația de corticoizi și citostatice în cure scurte poate, și ea să dea rezultate bune. S-a constatat că la bolnavii cu leziuni oculare (uveită rebelă) se obțin deseori rezultate bune cu Clorambucil.

— Antiinflamatoarele nesteroidice (Fenilbutazona, Indometacinul, Ketazon, Voltaren) sînt indicate în cazurile cu tromboflebite superficiale.

— Colchicina a fost introdusă în tratamentul bolii Behçet în urma lucrărilor lui Matsumura și Mizushima (1975) care au demonstrat rolul chimiotactismului leucocitar crescut care ar juca un rol important în apariția tulburărilor cutanate, mucoase și viscerale. Colchicina, inhibînd chimiotactismul leucocitar (Wallace, 1970), a fost utilizată de Hazen și Michel (1979) și în vasculare alergice. Miyachi și colab. (1981) administrează 1 mg Colchicină/zi, pe cale orală și obțin regresiunea leziunilor cutanate și oculare după o lună. Se poate continua cu o cură de întreținere, pentru menținerea rezultatelor, care a fost prelungită pînă la 2 ani.

Scanned with OKEN Scanner

— Imunomodulatorii, de tipul Levamisolului și factorului de transfer, pot produce opriri în evoluție și îndepărta puseeele de reactivare.

— Anticoagulantele (Heparină, Trombostop) se asociază în mod obligator în cazurile cu tromboflebite profunde.

Aftoze infecțioase (vezi febra aftoasă).

BIBLIOGRAFIE

BERGEVIN H., BAKOUCHE P. și colab. — L'atteinte du systeme nerveux central au cours de la maladie de Behçet. A propos de deux observations, *Sem. des Hôp* (Paris), 1980, 56, 533.

CHARTIER P., BLETRY O., GREMIER P. și colab. — Maladie de Behçet avec anevrysmes artteriels poulmonaires, *Nouv. Press. Méd.*, 1981, 10, 2813.

COLȚOIU AL., MATEESCU DESPINA, POPESCU SANDA — Afte și aftoze. Clinică, patogenie, tratament, „Produse farmaceutice", 1976, 15.

ERSAY F., BERKEL I., FIRAT T. și colab. — HLA antigens associated with Behçet's diseases, *Arch. Derm* (Chicago), 1977, 113, 1720.

FAURE M., COLOM D. — Les manifestations vasculaires de la grande aphtose de Touraine (sindrom de Behçet), *Sem. Hôp.* (Paris), 1978, 54, 432.

GAMBLE C. N., WIESNER K. B., SHAPIRO R. F. și colab. — The immune complexes in pathogenesis of glomerulonephrites and pulmonary vasculitis in Behçet's disease *Amer. Journ. Med.*, 1979, 66, 1031.

GORLAMALI S. K., COMAISH J. S. și colab. — Familial Behçet syndrome, *Brit., Jour. Derm.*, 1976, 95, 637.

GRAISELY B., RENARD M., CLOAREC M. și colab. — Maladie de Behçet, Immunocomplexes circulants et anomalies du chimiotactisme des polynucleares, *Nouv. Press. Med.*, 1979, 11, 213.

HAIM S., NEKORI T., SABELL F. D. și colab. — Aspects of lymphocyte function in Behçet's disease, *Dermatologica* (Basel), 1976, 153, 34.

HAIM S., GILHAR A., MEKORI T. și colab. — Leucocyte migration inhibition in Behçet's disease, *Dermatologica*, (Basel) 1979, 159, 302.

HAMZA M., ZORIBI A., CHADLI A. și colab. — La maladie de Behçet, Etude de 22 cas, *Nouv. Press. Méd.*, 1975, 4, 563.

LEHNER T. — Behçet's syndrome and autoimmunity, *Brit. Med. Jour.*, 1967, 1, 465.

LEHNER T. — Aphtes, aphtoses, Behçet, Hexagone, 1984, 3, 7.

MADKOUR M., KUDWAR A. — Behçet's disease, *Brit. Med. Jour.*, 1978, 2, 1786,

PLOUVIR B., DEVULDER B. — Behçet's disease, *Brit. Med. Jour.*, 1979, 1, 690.

SABEL J. D., HAIM S., SHAFRIR A. și colab. — Coutaneous hyperactivity in Behçet's disease. *Dermatologica* (Basel), 1973, 146, 350.

WILLIAMS A. L., LEHNER T. — Immune complexes in Behçet syndrome and recurrent oral ulcerations. *Brit. Med. Jour.*, 1977, 1, 1387.

7.3.10. ERITEMUL EXSUDATIV POLIMORF

Prof. dr. AL. COLȚOIU

7.3.10.1. FORMA MINORĂ

Eritemul polimorf este un sindrom eruptiv cutaneo-mucos plurifactorial, caracterizat prin leziuni eritemato-papuloase sau veziculo-buloase cu localizare electivă pe extremități (mîini, picioare, față) și cu interesare frecventă a mucoaselor, îndeosebi a celei bucale.

Termenul de eritem polimorf se referă la caracterul multiform al erupției cutanate.

Această boală reprezintă 1% din cazurile de consultații dermatologice. Afecțiunea este mai rară la copiii sub trei ani și la persoane peste 50 de ani,

Scanned with OKEN Scanner

frecvența cea mai ridicată fiind întîlnită între 15—30 de ani. Cazurile mai severe apar la adulții tineri și la copii, mai ales la băieți.

Boala are deobicei o apariție sezonieră, primăvara și toamna, citindu-se mici epidemii în legătură cu factori infecțioși (adenovirusuri, micoplasme, infecții cu virus herpetic etc.).

Manifestări clinice. Simptomele prodromale sînt variate și nespecifice sugerînd o infecție a căilor aeriene superioare, cu febră moderată, indispoziție, inapetență. În cazurile cu erupție severă se asociază alterarea stării generale, febră 39—40%, dureri lombare, articulare, musculare.

În funcție de caracterul erupției se descriu două forme clinice de eritem polimorf: o formă eritemato-papuloasă și o alta eritemato-veziculo-buloasă.

Forma eritemato-papuloasă. Leziunile inițiale sînt macule eritematoase, mici, de cîțiva mm diametru, care se extind rapid pînă la 1—2 cm diametru și nu întîrzie să proemine la suprafața pielii, luînd aspectul unor papule edematoase rotunde, ovalare, bine delimitate; în contrast cu urticaria, ele nu dispar, ci se extind și se agravează. Se localizează predominent pe dosul mîinilor, pe antebrațe, pe fața dorsală a picioarelor, pe gambe, genunchi, mai rar pe față și gît. Evoluția particulară a papulelor dă un caracter special elementelor eruptive. Astfel, în timp ce partea centrală se deprimă și devine violacee, periferia rămîne marcată și eritematoasă sau ușor purpurică, realizînd un aspect în cocardă. Leziunile pot rămîne izolate, alteori se extind centrifug, vin în contact cu alte leziuni vecine, determinînd figuri cu margini policiclice. Evoluția în ansamblu a erupției se face în pusee, timp de 2—3 săptămîni, după regresiune lăsînd o hiperpigmentare reziduală.

În plin puseu, asocierea elementelor de vîrste, dimensiuni și forme diferite, justifică pe deplin termenul de eritem polimorf. Se pot întîlni forme de eritem polimorf cu topografie tipică inversată, cu leziunile predominînd pe palme și pe plante și mult mai rar forme diseminate, generalizate pe întreg tegumentul. Erupția de eritem polimorf se poate asocia ocazional cu eritem nodos, cu elemente purpurice, mai ales pe gambe sau chiar cu vasculite necrotizante.

Forma eritemato-veziculo-buloasă semnalează un aspect clinic mai sever cu afectarea frecventă a mucoaselor, mai des a mucoasei bucale, mai rar a celei genitale (prepuț, vulvă), a celei nazale, conjunctivale.

Leziunile cutanate încep ca în forma precedentă, însă după 2—3 zile centrul fiecărei papule devine veziculos sau bulos.

Mai rar se întîlnesc leziuni de tipul herpesului iris al lui Bateman, cu elemente în semn de tras la țintă. În acest caz, o bulă centrală este înconjurată de un disc roșu sau purpuric, apoi de o coroană veziculobuloasă și, în fine, de o serie de cercuri concentrice de nuanțe diferite: roz, roșietică, violacee, ce amintesc culorile curcubeului.

Leziunile cavității bucale, denumite hidroa bucală, pot interesa mucoasa jugală, palatină, gingivală, linguală etc., leziunile buloase fiind urmate de eroziuni roșietice sau difteroide, avînd la periferie restul bulei și un halou congestiv, în final ajungînd la epitelizare.

Evoluția formei veziculo-buloase poate dura 2—5 săptămîni, leziunile sfîrșind prin a se rezorbi.

Există și forme de eritem polimorf recidivant, dificil de tratat.

Prognosticul celor două aspecte clinice, chiar în cazul atingerii mucoaselor, este, în general, benign.

Scanned with OKEN Scanner

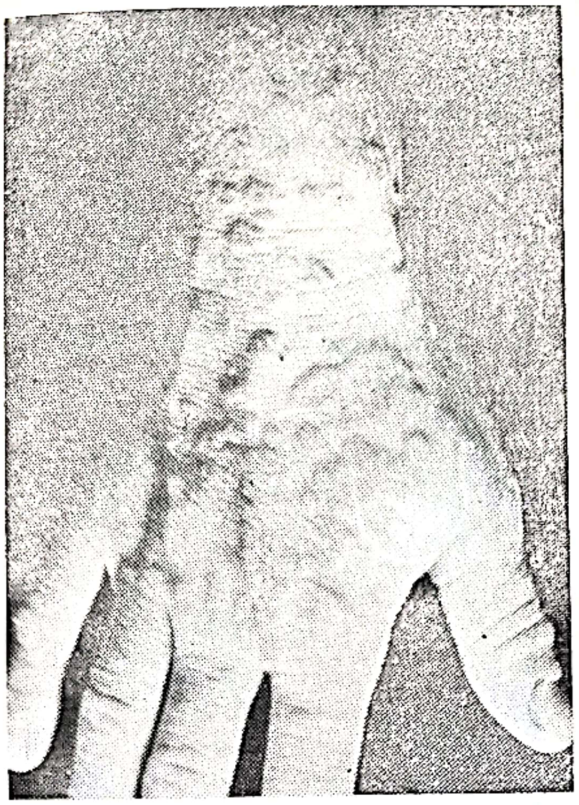


Fig. 7.58. — Eritem polimorf cu papule eritematoase ovalare pe faţa dorsală a mîinii.

Fig. 7.59. — Eritem polimorf cu elemente în cocardă pe antebraţ.

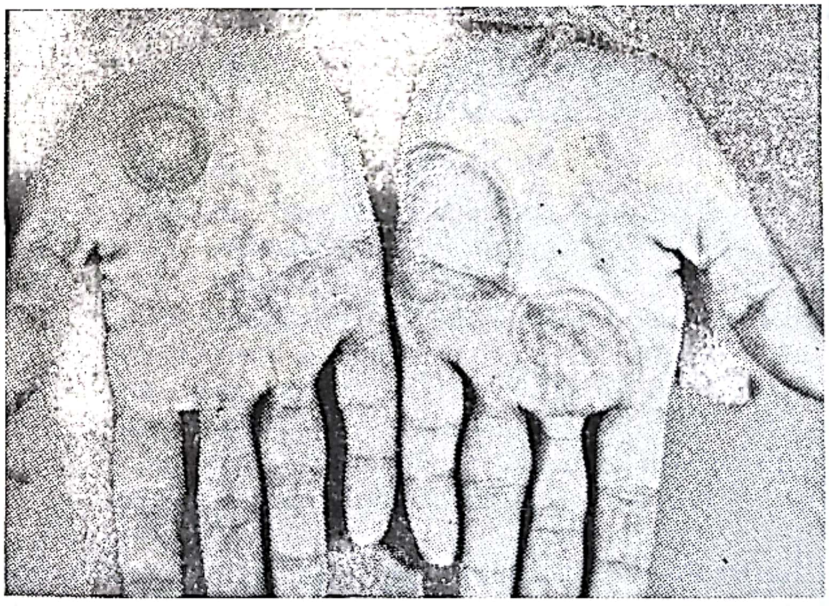


Fig. 7.60. — Elemente de eritem polimorf în cocardă cu localizare pe palme.

Diagnosticul pozitiv. În cazurile tipice, diagnosticul se face uşor în baza distribuţiei simetrice şi a leziunilor în cocardă sau de herpes iris.

Diagnosticul diferenţial se face cu unele erupţii de sifilis secundar papulos, diseminat, de coloraţie roşietic-brună, cu evoluţie excentrică; cu porfiria cutanată tardivă buloasă, cu alergidele vasculare Gougerot-Ruiter, ce pre-

Scanned with OKEN Scanner

zintă un polimorfism lezional la care se asociază și elemente în cocardă, cu maladia Dühring-Brocq și cu eritemul nodos.

Cazurile atipice trebuie diferențiate de urticaria cronică, de boala serului, de eriteme figurate, de exanteme virale, de LES cu erupție de tip eritem polimorf, de o erupție polimorfă, ce se asociază unei endocardite bacteriene subacute sau meningococice etc.

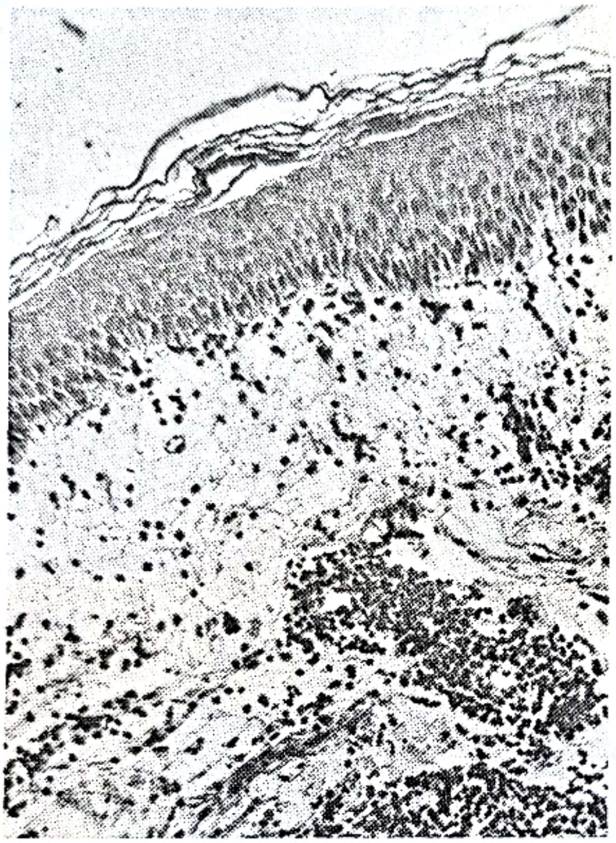


Fig. 7.61 — Eritem polimorf. Aspect histopatologic. Edem important în dermul papilar. Abundente infiltrate inflamatorii vasculare.

Fig. 7.62. — Sindrom Stevens-Johnson.

În cazul leziunilor bucale, diagnosticul diferențial se face cu pemfigusul vulgar, cu un pemfigoid al mucoasei bucale, cu lichen plan eroziv, cu afte ulceroase recurente, cu un sindrom Behçet, cu o stomatită herpetică primară.

În cazurile dificile, examenul histopatologic precizează diagnosticul. În imaginea histopatologică alăturată se observă edem important în stratul papilar; abundente infiltrate inflamatorii perivasculare (fig. 7.61).

7.3.10.2. FORMA MAJORĂ (Sindromul Stevens-Johnson)

Tabloul clinic al acestui sindrom, caracteristic și grav, este constituit din alterarea profundă a stării generale, apariția unei erupții generalizate eritemato-flictenulare pe mucoase și tegumente. Sindromul se instalează brusc, uneori precedat cu 4—5 zile de semne prodromale de tip gripal.

Starea generală este, de obicei, profund modificată, gravă, septicemică, cu febră de 39,5—40°, frisoane, prostrație, delir, convulsii.

Scanned with OKEN Scanner

În ceea ce privește erupția, ea este formată din bule extensive cărora le urmează eroziuni care se acoperă de depozite albicioase sau cruste hemoragice. Ea se localizează, în primul rînd, la nivelul mucoaselor. Interesează total mucoasa bucală (jugală, linguală, gingivală, labială). Mucoasa esofagiană este mai rar afectată (fig. 7.62).

O atenție deosebită merită leziunile oculare, care se întîlnesc în 91% din cazuri și îmbracă, de obicei, caracterul unei conjunctivite bilaterale, catarale, fibrinoase, membranoase sau purulente, însoțite sau nu de keratită și nu rareori de ulcerații ale corneei. Modificările oculare, sub un tratament bine condus, au, în general, o evoluție bună. Se citează însă și sechele cu leucom corneean și cecitate.

Mucoasele orificiului anal și uretral pot fi, de asemenea, sediul unor leziuni, cu jenă la defecație și disurie. Leziunile genitale sînt frecvente, întîlnindu-se astfel vulvovaginite la fetițe și balanite la băieți.

Se citează fenomene de retenție de urină, cînd este interesată mucoasa vezicii urinare, hematurie datorită leziunilor renale, care pot ajunge chiar la fenomene de necroză a tubilor, ce poate duce la insuficiență renală. Erupția se asociază în 56,5% din cazuri (Bariety) cu pneumopatii acute de tip intersițial, fără modificări cardiovasculare. Simptomele digestive sînt mai rare. La copii și sugari, diareea poate duce la un grav dezechilibru hidroelectrolitic. SNC este interesat în 10% din cazuri (Chaptal) sub formă fie a unui meningism cu hiperalbuminorahie, fie a unor fenomene mai grave: hemoragii cerebrale în focar, cu hemiplegie, paraplegie, sindrom meningoencefalitic, poliradiculonevrită.

Evoluție și prognostic. Afecțiunea evoluează pe o perioadă de 3—6 săptămîni. La 8—10 zile după instituirea unui tratament intensiv, antiinflamator și antiinfecțios, starea generală se ameliorează mult: în 3 săptămîni erupția se poate rezorbi complet. Trebuie avut în vedere eventualelele recăderi.

În absența unui tratament adecvat, intensiv, sindromul are un caracter de mare gravitate, legată îndeaproape de complicații pulmonare, renale, de dezechilibrul hidroelectrolitic și, mai rar, de leziuni nervoase, oculare. În 10—15% din cazuri, boala poate fi letală.

Histopatologie. Leziunile caracteristice sînt bulele subepidermice multiloculare cu dilacerare și ramificații intraepidermice. La baza lor stă un proces de necroză a stratului melpighian, fără acantoliză, fapt care diferențiază aceste leziuni de cele din pemfigus. Cavitatea flictenulară conține limfocite, histiocite și puține eozinofile.

Subiacent epidermului se observă un edem al corpului papilar, infiltrat perivascular al dermului cu numeroase polinucleare, dintre care unele prezintă fragmentări nucleare sau carioliză, eozinofilele fiind rare. Cînd reacția este violentă, se ajunge la o veritabilă dezlipire a corpului mucos, cu baloni-zare celulară, pe care unii autori le-au găsit asociate cu o pancreatită necrotică sau pneumopatie acută intersitițială, argumente care ar pleda, în asemenea cazuri, pentru o etiologie virotică.

Diagnosticul diferențial nu pune dificultăți. El se face cu unele afecțiuni ca: marea aftoză Behçet, aftoza Touraine, sindromul oculo-uretro-sinovial Reiter etc.

O problemă controversată este aceea a relației dintre sindromul Stevens-Johnson și necroliza toxică epidermică. Există cîteva argumente care ar pleda pentru strînse raporturi între aceste două manifestări, ceea ce a făcut pe unii

Scanned with OKEN Scanner

autori să aprecieze forma majoră a eritemului polimorf ca un sindrom pre-combustiform, pre-Lyell și să plaseze necroliza toxică epidermică în spectrul eritemului polimorf: 1) ambele sindroame sînt frecvent puse în legătură pe plan etiologic cu ingestia de medicamente; 2) o anumită similitudine histopatologică între forma epidemică de eritem polimorf și sindromul Lyell; 3) aparenta evoluție a sindromului Stevens-Johnson către o necroliză toxică evidentă; 4) în unele cazuri tipice de necroliză toxică epidermică se observă leziuni de eritem polimorf în semn de „tras la țintă".

În ciuda celor mai sus arătate, cei mai mulți autori aduc următoarele contraargumente, care fac discutabilă înrudirea dintre cele două sindroame, între care trebuie făcută o certă delimitare: 1) în etiologia sindromului Stevens-Johnson intervin frecvent agenți infecțioși (virus herpetic, micoplasme), care nu se întîlnesc deobicei ca factori cauzali în sindromul Lyell predominent indus de medicamente; 2) în forma majoră de eritem polimorf, spre deosebire de sindromul Lyell, erupția este mai simetrică, cu interesarea sistematică a mucoaselor, cu absența semnului Nicolsky și prezența complexelor imune circulante. Pe de altă parte leziunile sînt eritemato-buloase și nu duc la veritabile decolări epidermice ca în dermatita combustiformă; 3) există, de asemeni, deosebiri histopatologice evidente între cele două manifestări. Spre deosebire de aspectul histopatologic în sindromul Stevens-Johnson, deja descris mai sus, sindromul Lyell se caracterizează printr-o epidermoliză necrotizantă violentă și absența unui infiltrat dermic mai important.

O deosebire importantă este legată de intensitatea și gravitatea caracterelor clinice evolutive ale celor două manifestări.

Etiopatogenie. Eritemul polimorf este un sindrom reacțional plurifactorial, de natură alergică, ce apare ca răspuns la numeroși agenți declanșatori: bioalergieni infecțioși (virusuri, micoplasme, bacterii, etc.), medicamente, antigene tumorale, factori inflamatori și fizici etc.

Într-un coeficient ridicat de cazuri, etiologia bolii rămîne necunoscută. Erupția apare de obicei la 7—14 zile, după acțiunea factorului declanșator. Se consideră o reacție de tip imunocelular. Totuși în anii din urmă cercetări cu ajutorul unor tehnici ce au pus în evidență complexe imune circulante, iar prin imunofluorescență directă au relevat depuneri IgM, IgG și complement, pe secțiunile din leziuni, constituie un argument care pledează pentru un mecanism umoral prin complexe imune în patogenia acestei boli în numeroase cazuri.

Agenții infecțioși. Incidența sezonieră, existența unor mici epidemii ale bolii, izolarea din leziunile de herpes simplex ce preced eritemul polimorf, a virusului herpesului simplex, a micoplasmei pneumoniae din leziunile bucale de sindrom Stevens-Johnson etc., relevă rolul etiologic al factorilor infecțioși în apariția eritemului polimorf.

Virusurile. Asocierea dintre infecția herpetică și eritemul polimorf a fost descrisă pentru prima oară, în 1894, de Bateman. Actualmente numeroși autori consideră că infecția herpetică labială și genitală ar fi responsabilă de 50% din cazurile de eritem polimorf minor. Deși s-a putut cultiva virusul herpesului simplex din leziunile de eritem polimorf bulos, această manifestare nu este o consecință a diseminării infecției herpetice, ci foarte probabil o reacție imunologică la antigenul viral, deoarece erupția poate fi reprodusă prin injectarea intradermică a virusului herpetic omorît (tratat cu formalină) la o gazdă sensibilizată.

Scanned with OKEN Scanner

În timpul erupției de eritem polimorf precedat de o infecție herpetică, cu culturi pozitive, s-au evidențiat titruri crescute ale reacției de fixare a complementului. Complexele imune circulante găsite în eritemul polimorf (prin crioprecipitare și tehnica celulelor Raji) s-a dovedit că conțin antigen herpetic. Culturile virale din ser și din complexele imune n-au dus la creșterea virusului herpetic, ceea ce sugerează că antigenul viral și nu virionul infecțios este prezent în circulație. Prin reacția de precipitare cu antigen herpetic, anticorpi antivirus herpetic au fost identificați în serul a 100% din pacienți cu eritem polimorf postherpetic și la 50% dintre pacienții cu eritem polimorf de „alte cauze".

Asemenea date sugerează că o infecție herpetică ocultă sau o antigenemie herpetică ar putea fi responsabile de unele cazuri idiopatice de eritem polimorf.

Infecțiile cu virusul paravaccinei (nodulii mulgătorilor), cu cel al ectimei contagiosum (Orf) pot fi urmate, după 1—2 săptămîni de erupție de tip eritem polimorf sau eritem nodos. S-au semnalat eriteme polimorfe și după vaccină (Vaccinare), după varicelă ca și după mononucleoză infecțioasă cauzată de virusul Epstein-Barr.

Mai puțin dovedită a fost implicarea infecțiilor cu virus Coxackie, Echo, adenovirusuri, cu virusul hepatitei A și B etc.

Micoplasme. În literatura de specialitate este bine cunoscută asocierea dintre sindromul Stevens-Johnson și infecția cu micoplasma pneumoniae (Ludlam, Strom) ce a putut fi cultivată din faringele, din sputa ca și din leziunile cutanate buloase ale acestor pacienți.

La 5 copii cu ectodermoză pluriorificială, Ludlam a găsit reacția de fixare a complementului pozitivă la Mycoplasma pneumoniae. În cazurile de sindrom Stevens-Johnson, cauzat de Mycoplasma, s-a semnalat asocierea cu o pneumopatie primară atipică, ca și o frapantă și inexplicabilă predominență masculină a bolii. Antigenul de Mycoplasma nu a fost găsit în complexele imune circulante de eritem polimorf.

Agenții bacterieni. Infecțiile streptococice pot fi o cauză importantă de eritem polimorf la copii. Strom, într-un raport asupra a 266 de pacienți cu sindrom mucocutanat febril, remarcă că 50 aveau culturi faringiene pozitive pentru streptococ.

În cazurile de enterocolite cu Yersinia, au fost descrise atît manifestări de eritem polimorf cît și de eritem nodos, considerate a fi reacții de hipersensibilizare la acești germeni.

Multiple alte infecții bacteriene, fungice, parazitare, au fost raportate în asociere cu eritemul polimorf.

Schelley a descris inducerea de leziuni de eritem polimorf la o gazdă susceptibilă prin injecție i.d.r. de endotoxină bacteriană lipopolizaharidică. În acest sens, putem enunța că pot interveni în apariția unui eritem polimorf produșii de metabolism din focare infecțioase amigdaliene, colecistice, de colită disbacteriană etc.

Antigene tumorale. Se știe că eritemul polimorf este cu precădere o boală a copiilor și adulților tineri. Apariția acestei afecțiuni cutanate la vîrstnici, fără un istoric de ingestie de medicamente, trebuie să ne sugereze existența unei eventuale tumori maligne ignorate. Antigenele tumorale circulante pot produce o erupție de eritem polimorf, întrucît îndepărtarea tumorii este urmată de remisia manifestării cutaneo-mucoase.

Scanned with OKEN Scanner

În acest sens amintim cazul unui pacient comunicat de Davidson și Jegasothy cu eritem polimorf minor și carcinom renal, la care afecțiunea cutanată s-a rezolvat după rezecția tumorii.

Davis și Pach remarcă că majoritatea pacienților cu eritem polimorf, după roentgenterapie profundă, aveau carcinoame și că este posibil ca eri-

Fig. 7.63. — Sindrom Stevens-Johnson post-medicamentos.

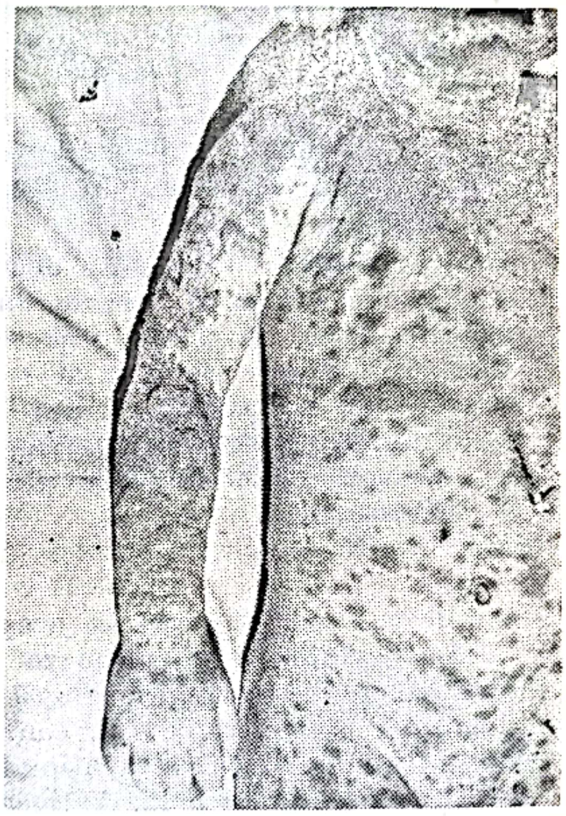


Fig. 7.64. — Sindrom Stevens-Johnson post-medicamentos.

temul polimorf la acești bolnavi să fi apărut datorită reacției de hipersensibilizare la antigenele eliberate de tumoră.

Medicamente. Multe medicamente au fost incriminate în producerea eritemului polimorf și mai ales a sindromului Stevens-Johnson, manifestare cutaneo-mucoasă încadrată de Cl. Huriez și colab. în grupul mai mare al reacțiilor adverse denumite „toxidermii buloase" (fig. 7.63 și 7.64).

Un studiu retrospectiv din literatură pe 426 de cazuri de sindrom Stevens-Johnson al lui Bianchine a relevat că 58% erau legate de medicamente, 15% de infecții și 27% de cauze necunoscute.

Medicamentele incriminate cel mai adesea în aceste accidente adverse sînt sulfamidele cu acțiune de lungă durată, în special cele care posedă 1, 2 sau chiar 3 nuclei methoxy (sulfametoxin, sulfametoxipiridasine, sulfametoxidiasin etc.). Durata tratamentului ca și polipragmazia cresc riscul apariției acestor accidente. Alte medicamente asociate cu apariția sindromului Stevens-Johnson sînt: Penicilina, Diphenylhidantoina, Fenobarbitalul, Fenolftaleina; asocierea de penicilină și Probenecid sau sulfamide poate reprezenta un risc sporit. Adesea stabilirea rolului cauzal al medicamentului sus-

pectat este greu de stabilit. Testul de provocare reprezintă un risc inadmisibil pentru pacient.

Și unele topice cu sulfamide, 5-Fluorouracil, terpene etc. pot provoca erupții de tipul eritemului polimorf minor.

Alți factori mai amintim: asocierea eritemului polimorf recurent cu menstruația, cu radiațiile solare, cu frigul, dar fiecare dintre acești factori ar putea acționa indirect prin reactivarea unui herpes simplex latent.

Unii autori mai susțin că un anumit rol etiologic îl pot avea și macroproteinele rezultate din alimentele incomplet degradate, în condițiile unei anaclorhidrii și enterocolite disbacteriene.

Un eritem polimorf-like se poate asocia cu boala lupică, existența unei leziuni cutanate discoide de L.E., ca și tabloul imunologic, ne edifică asupra bolii autoimune.

Capacitatea de a răspunde prin acest tip de manifestări la numeroase antigene specifice este legată de o serie de factori care țin de terenul gazdei ce este condiționat de genele reacției imune.

Se consideră că genele legate de sistemul HLA ar condiționa calitatea și nivelul răspunsului umoral la antigen (natura și cantitatea de anticorpi produși, mărimea complexelor circulante).

HLA-B_{15} a fost întîlnit cu o anumită frecvență la pacienții cu astfel de manifestări și îndeosebi la cei cu E.P. după herpes simplex (55%) sau la cei cu E.P. recurent (50%).

Din punct de vedere al imunopatogeniei există dovezi că E.P. este o formă de hipersensibilitate celulară. Reacții cutanate tardive la agenții suspectați ca și teste in vitro (TTL etc.) pozitive au putut fi demonstrate cu virus herpetic, cu endotoxina bacteriană, cu histoplasmă, cu b. Koch etc.

S-au acumulat însă numeroase dovezi pentru considerarea E.P. ca un proces mediat predominent umoral.

Imunofluorescența directă din leziune arată depozite de imunoglobuline în microcirculația superficială și este pozitivă în 34—87% dintre pacienții cercetați. Complexele imune circulante prin tehnici variate s-au dovedit crescute în serul a 19%—77% din pacienți cu E.P. Au fost identificate complexe IgG la 47%, complexe IgA la 30% din pacienți iar 77% dintre aceștia aveau anticorpi față de C_3.

Lazada consideră că pacienții cu E.P. ar avea un defect al imunității celulare care ar duce la un răspuns scăzut la testele cutanate, de hipersensibilitate întîrziată și la transformarea limfocitelor in vitro, ceea ce ar putea conduce la un răspuns umoral, anormal exagerat.

Tratament. În formele de eritem polimorf cu erupție eritemato-flictenulară mai extinsă, cînd nu se cunosc factorii declanșatori, se va face un tratament patogenic și simptomatic. Acesta va consta în corticoterapie în cure scurte de 7—10 zile, cu doze medii de 30—60 mg/24 ore; antihistaminice (feniramin, clorfenoxamină 2—3 compr./zi). Se mai pot administra: vit. C 1 g/24 ore per os sau parenteral, desensibilizări nespecifice cu poțiuni cu hiposulfit de Na, sedative (clorpromazin).

În afară de medicația patogenică, în condițiile implicării clare a unor factori etiologici, sînt absolut indispensabile măsuri ce țintesc la înlăturarea factorilor declanșatori. Astfel, în cazul că este vorba de o sensibilizare la medicamente; de o reacție iatrogenă de tip eritem polimorf, se impune imediat suprimarea medicamentului în chestiune.

Scanned with OKEN Scanner

Cînd diferitele investigații bacteriologice și alergologice pledează pentru rolul unei infecții microbiene (frecvent streptococice la copii), a unui focar de infecție, se recomandă antibioterapie: eritromicină, tetraciclină 2 g/zi, timp de 6—8 zile.

În cazul unui focar de infecție, după dispariția erupției, se poate recurge la asanarea chirurgicală, la hiposensibilizare specifică.

În cazul asocierii dintre infecția de herpes simplex și eritemul polimorf, este binevenită terapia cu Zovirax (Acyclovir), 5 comprimate a 200 mg/zi.

În eritemul polimorf cu componență actinică se recomandă antimalarice albe de sinteză, hidroxiclorochin 2—3 compr./zi.

Tratamentul local constă în comprese umede, dermatocorticoizi sub formă de spray (bioxiteracor), unguente (Locacorten vioform, triamcinolon S etc.) pe leziunile buloase cutanate, soluții apoase cu violet de gențiana 1%, în cavitatea bucală gargarisme cu soluții antiseptice.

În forma majoră de eritem polimorf, respectiv în sindromul Stevens-Johnson, se va institui de urgență un tratament etiopatogenic imediat și intensiv, antiinflamator și antiinfecțios. Se va urmări, în același timp, reechilibrarea hidroelectrolitică a pacientului, cunoscute fiind pierderile mari de lichide, datorită erupției buloase erozive, extensive. Cantitatea de lichide perfuzate se va calcula în funcție de nevoi.

În tratamentul de atac se recomandă hemisuccinat de hidrocortizon în doze de 50 mg, 200—300 mg și chiar mai mult, în funcție de intensitatea manifestărilor morbide și de greutatea bolnavului, administrat în perfuzii lente, repetate de ser glucozat 5%.

Desigur, vor fi înlăturate complet din terapie medicamentele pentru care bolnavul prezintă intoleranță sau care au fost administrate înaintea apariției erupției și ar putea reprezenta factorul declanșator.

Cunoscută fiind etiologia adeseori infecțioasă a acestui sever sindrom (în special asocierea cu micoplasme), terapiei antiinflamatoare cu corticoizi i se vor asocia antibiotice cu spectru larg, tot în perfuzii lente, binevenit fiind Solvocilinul (Reverin), ce se prezintă în flacoane de 300 mg de pulvere pentru preparare de soluții injectabile. Acest antibiotic acționează foarte eficient în infecțiile cu micoplasme și prin spectrul său larg și asupra altor germeni. La bolnavii cu insuficiență renală se va crește intervalul între doze, odată la 2 zile, pentru Solvocilin.

În condițiile incriminării infecțiilor herpetice într-un sindrom Stevens-Johnson, se pot face perfuzii cu Zovirax (Acyclovir).

Dată fiind starea de șoc și de agitație, în asemenea cazuri severe de eritem polimorf, este bine să se administreze deconectante (Clordelazin etc.). În cazuri foarte grave, cu complicații pulmonare, sînt necesare aspirații bronșice repetate, la 1/2 oră, timp de 4—5 zile și oxigenare crescută. Ulterior, perfuziile cu hemisuccinat de hidrocortizon sînt înlocuite cu Prednison, *per os*, iar pentru remontarea stării generale se preconizează anabolizante (Decanofort), vit. B etc.

Tratamentul va fi prelungit și adaptat în funcție de evoluția bolii.

Terapia locală va fi orientată în aceleași direcții: antiinflamatorie și antiinfecțioasă.

Se poate conchide că o terapie promptă și bine condusă dă rezultate foarte bune.

Scanned with OKEN Scanner

BIBLIOGRAFIE

ALBENGRESE, GUILLAUME J. C., CHEVAIS M. et al. — Ectodermose pluriorificielle répétitive lors de traitements successifs par des tétracyclines, *Therapie*, 1983, 38, 577—579.
BERTAIL M. A., CAVELIER B., CIVATTE J. — Réaction au piroxicam Feldène à type d'ectodermose érosive pluriorificielle, *Ann. Dermatol. Venereol.*, 1982, 109, 261—262.
BIANCHINE J. R. et al. — Drugs as etiologic factors in the Stevens-Johnson syndrome, *Am. Jour. Med.*, 1968, 44, 390.
CHAGNON A., GUIGUEN Y., ARNOUX D. et al. — Erythème polymorphe avec ectodermose pluri-orificielle au cours d'un traitement par le fenbufine, *Presse Med.*, 1984, 13, 2326—2327.
CHANDA J. J., CALLEN F. P. — Erythema multiforme and Stevens -Johnson syndrome South, *Med. Journal*, 1978, 71, 566.
COLȚOIU AL. — Sindroame de urgență în dermatovenerologie, Ed. Medicală, Buc., 1976.
COLȚOIU AL., MATEESCU DESPINA, POPESCU SANDA — Dermatovenerologie, Ed. Didactică și Pedagogică, Buc., 1983.
DUBOIS A., MALBOS S., CHEVREAU P. et al. — Erythème polymorphe et syndrome de Stevens-Johnson après traitement par diflunisal, *Nouv. Presse Med.*, 1982, 11, 606—607.
DUVIC MADELEINE — Erythema multiforme. Symposium on Blistering Disease, vol. 1, nr. 2, 1983, W. B. Saunders Co, London.
HOLST R., KIRBY J., MAGNUSSON B. — Sensitisation to tropical woods giving erythema multiforme like eruption. Contact Dermatitis 1976, 2, 28.
KAZMIEROWSKI J., WUEPPER K. D. — Erythema multiforme: immuncomplex vasculitis of the superficial cutaneous microvasculature, *Clin. Res.*, 1977, 25, 282.
KIRBY D. J., DARLY C. R. — Erythema multiforme associated with a contact dermatitis to terpenes, Contact Dermatitis, 1978, 4, 238.
KONKKONEN K. — Erythema nodosum and erythema multiforme asssociated with milker nodules, *Acta Derm. Vener.*, Stockholm, 1976, 56, 69.
ORFANOS C. E. et al. — Dermal and epidermal types of erythema multiforme. A histologic study al 24 cases, *Arch. Dermat.*, Chicago, 1974, 109, 682.
SEIGNEURIC C., NOUGUE J., PLANTAVID M. — Erythème polymorphe avec atteinte muqueuse: responsabilité du diclofénac? *Ann. Dermatol. Venereol.*, 1982, 109, 287.
WILLIAMSON D. M. — Erythema multiforme in infections mononucleosis, *Brit. J. Derm.*, 1974, 91, 345.

7.3.11. SINDROMUL LYELL

Sindromul Lyell sau necroliza epidermică toxică este o afecțiune cutanată foarte gravă, șocantă, considerată din punct de vedere etiopatogenic ca o reacție hiperergică de sensibilizare la medicamente sau toxine microbiene și caracterizată prin apariția brutală a unei erupții eritematoase întinse pe care iau naștere rapid și exploziv bule extensive ce pot cuprinde întreg tegumentul, ca și mucoasele, urmate de largi decolări epidermice ce dau impresia unor mari arsuri superficiale, de unde și denumirea de „dermatită combustiformă".

7.3.11.1. ASPECTE CLINICE

Trăsătura clinică principală a sindromului Lyell o constituie debutul brutal și decolarea epidermică extensivă, extrem de alarmantă, care amintește pe marii arși. Cu toate că acest debut brutal este un caracter constant al bolii, în mai multe observații este semnalată și prezența cu 24—48 de ore

Scanned with OKEN Scanner

înaintea apariției leziunilor cutanate a unor manifestări prodromale, de intensitate variabilă, care constau într-o stare de rău general, febră, cefalee, vomismente, dureri lombare și dureri cutanate difuze, angină cu disfagie etc. În formele în care generalizarea este progresivă, erupția se localizează cel mai adesea la început pe față și în jurul orificiilor, pe partea superioară a trunchiu-

Fig. 7.65. — Sindrom Lyell

Fig. 7.66. — Sindrom Lyell la copil

lui și pe membrele superioare, pentru a se întinde apoi pe restul tegumentului. Această erupție este formată din placarde eritematoase, roșii, cu contur policiclic sau din pete morbiliforme roșii-brune, uneori purpurii, care confluează rapid. Prin extindere nu lasă decît mici intervale de piele sănătoasă.

Constant și simultan sînt afectate mucoasele (buzele, cavitatea bucală, faringele, mucoasa genitală) (fig. 7.65 și 7.66).

Starea generală se alterează repede, temperatura se ridică la 38—39° și se asociază cu frisoane.

După cîteva ore, o zi sau două, starea generală devine alarmantă, iar pe fondul eritematos apar bule mari de 10—20 cm diametru, care se rup ușor, avînd un plafon subțire plisat și al căror conținut citrin este puțin abundent. Epidermul se decolează ușor, formînd mari lambouri epidermice, lăsînd dezgolite vaste suprafețe erodate, roșietice, zemuinde. Semnul Nicolsky este prezent la periferia bulelor și adesea și în restul zonelor eritematoase. Întinderea leziunilor poate cuprinde 50% din suprafața cutanată și chiar 95% (Beer), îmbrăcînd aspectul evocator al unei mari arsuri. Leziunile mucoaselor se agravează și ele, putînd ajunge la o conjunctivită purulentă cu sau fără keratită, rareori panoftalmie purulentă urmată de cecitate definitivă, de ase-

Scanned with OKEN Scanner

meni eroziuni și ulcerații ale mucoasei bucale cu dureri vii care împiedică deglutiția.

Starea generală se poate înrăutăți și mai mult prin rapida deshidratare cu oligurie, mai ales cînd pacientul nu poate absorbi lichidele din cauza leziunilor bucale. În a doua și a treia săptămînă, riscul vital nu mai este pielea care se cicatrizează, ci eventualele complicații viscerale și în particular cele bronho-pulmonare cu atît mai grave cu cît există o insuficiență cardio-respiratorie anterioară.

Nu în toate cazurile, starea generală gravă este o regulă.

Evoluție. Formele supraacute pot ajunge la exitus în 2—3 zile după apariția erupției eritematobuloase (Degos). Decolările întinse, epidermice și mucoase, dezechilibrul hidroelectrolitic foarte pronunțat duc la o agravare rapidă a stării generale cu evoluție spre comă, în care tratamentul rămîne fără efect. Cîteodată o suprainfecție precipită evoluția.

În ce privește cauzele morții, insuficiența renală acută a fost frecvent observată la bolnavii care au decedat. Cl. Huriez și col. arată că prognosticul vital depinde de precocitatea diagnosticului, de vîrstă, de rapiditatea eliminării medicamentului, de teren. Pe 537 de cazuri din literatură, 28% erau mortale.

În formele acute grave, evoluția rămîne nesigură mult timp. Suprainfecțiile cutanate, o glomerulonefrită, o bronhopneumonie, pot agrava evoluția, punctul critic fiind în jurul celei de a 15-a, a 20-a zi de la apariția evoluției. Într-adevăr, în acest stadiu suprainfecția reprezintă un mare pericol ce poate conduce la moarte. Poarta de intrare este considerabil mărită prin suprafața denudată și cu tot tratamentul antibiotic și antiseptic infecția este frecventă și adesea gravă. Moartea poate surveni printr-o agravare progresivă, cu prostrație și apoi comă. Leziunile viscerale asociate își au importanța lor. Azotemia este frecvent ridicată, relevînd un hipercatabolism protidic, o insuficiență renală (glomerulonefrită). Se pot întîlni, de asemenea, o acidoză decompensată și hipercalcemie. Atingerea hepatică a fost și ea semnalată. Clinic, se evidențiază o hepatomegalie asociată cu splenomegalie. Funcția hepatică a relevat o steatoză perilobulară cu necroză centrolobulară.

Uneori se pot întîlni manifestări pulmonare congestive, bronhopneumonie (Puissant). Alți autori au semnalat o necroză hemoragică a glandelor suprarenale (Bayer).

La copii, și mai ales la nou-născuți, boala evoluează, cel mai adesea, favorabil.

În formele ușoare, care constituie marea majoritate a cazurilor, decolarea epidermului se poate opri la a 4-a — 5-a zi sau către a 10-a zi. Tulburări generale alarmante cedează repede la copii și ceva mai lent la adulți. În asemenea cazuri, leziunile cutaneo-mucoase se epitelizează în 15—20 de zile, bolnavul rămîne însă o perioadă de timp susceptibil la suprainfecții.

Aspectul histopatologic depinde de vîrsta leziunii biopsiate și sediul prelevării. În leziunea inițială se observă o necroză paucicelulară a celulelor stratului bazal, cu formarea de corpi rotunzi eozinofili, care dezorganizează straturile profunde ale epidermului și duc la formarea unei fante dermoepidermice și apoi a unei întinse decolări la acest nivel. În stadiul ultim, după ce necroza s-a întins la majoritatea celulelor bazale, se întîlnește o bulă subepidermică cu conținut celular foarte sărac, al cărui acoperiș este constituit dintr-un epiderm necrozat și plisat. Este aspectul necroepidermolizei acute

Scanned with OKEN Scanner

cu început de regenerare epidermică precoce și în care dermul superficial nu prezintă decît o ușoară vasodilatație și un discret infiltrat perivascular.

Etiopatogenie. Apariția acestui sindrom se corelează, cel mai adesea, cu folosirea de diverse medicamente, motiv pentru care acestea sînt considerate a fi agenți cauzali, în majoritatea cazurilor de necroliză epidermică acută.

Majoritatea acestor pacienți au suferințe medicale multiple și necesită ca atare tratamente numeroase, ceea ce face dificilă determinarea agentului etiologic. Medicamentele cel mai frecvent implicate sînt sulfamidele cu acțiune întîrziată (sulfametoxipiridazina etc.) și semiretard, care sînt capabile să dezlănțuie manifestări foarte grave, asemănătoare, după părerea unor autori, cu sindromul Sanarelli-Schwartzmann. După sulfamide, mai frecvent incriminate sînt: anticonvulsivantele (Hidantoina), barbituricele, butazolidina, antibioticele (Penicilina, Streptomicina etc.), sulfonele, Fenolftaleina, Izoniazida, Etambutolul, sărurile de aur, Alopurinolul etc.

Sindromul Lyell se poate asocia și cu infecții bacteriene (stafilococ, piocianic, septicemii cu E. coli etc.), virale (rujeolă, varicelă-zoster), cu vaccinuri (antirujeolic, antipolio, antitetanic, antidifteric), infecții cu fungi (aspergiloza pulmonară) etc.

Comunicări izolate s-au făcut în legătură cu apariția unui sindrom similar necrolizei epidermice acute în cazuri severe de boală „grefă contra gazdă".

Nu prea rar s-au comunicat cazuri de necroliză epidermică acută asociată cu boli limfoproliferative (limfoame, leucemii, carcinoame), bolnavi ce erau expuși la mai mulți agenți cauzali potențiali. S-au semnalat și cazuri sporadice și recurente ce pot apare fără nici o asociere etiologică aparentă.

Avîndu-se în vedere multitudinea factorilor etiologici posibili, pare probabil că în unele cazuri sindromul Lyell să rezulte prin însumarea cîtorva agenți cauzali ce pot acționa concomitent.

În lumina datelor actuale, necroliza epidermică acută este un sindrom polietiologic printr-un mecanism de hipersensibilitate neobișnuită, o reacție imunologică. Apariția maladiei la pacienți cu boala „grefă contra gazdă" și în aceleași condiții pe modele experimentate sugerează că factorii imunologici ar putea fi implicați în apariția acestui sindrom. Dovezile experimentale în slujba acestei ipoteze sînt însă limitate. Studiile utilizînd imunofluorescența directă au demonstrat prezența de imunoglobuline și complement în spațiul epidermic la puțini pacienți cu necroliză epidermică toxică după medicamente.

În cazul unui pacient cu sindrom Lyell indus de salicilazosulfapiridină, s-au demonstrat anticorpi care reacționează cu celulele epiteliale numai în prezența medicamentului amintit. S-au mai evidențiat anticorpi anticelule epiteliale la doi bolnavi cu necroliză acută epidermică idiopatică.

Implicarea unui agent specific anumit într-un caz dat este dificilă întrucît testele cutanate și de stimulare limfocitară in vitro sînt adesea neconcludente. În ce privește testele de provocare, prin administrarea medicamentului suspectat la un presupus individ sensibilizat, nu sînt recomandabile, din punct de vedere etic, dată fiind gravitatea afecțiunii în chestiune, iar atunci cînd medicamentul incriminat este administrat din nou, doar puțini repetă episodul acestui sindrom.

Cunoscîndu-se marea varietate a factorilor etiologici ce pot fi incriminați, este posibil ca ceea ce numim azi necroliză epidermică toxică să fie de

Scanned with OKEN Scanner

fapt un grup de entități clinice asemănătoare, produse prin mecanisme patogenice diferite.

Vom discuta acum raporturile dintre *necroliza toxică epidermică*, considerată a fi cauzată în majoritatea cazurilor de către medicamente și *dermatita exfoliativă* descrisă de autorii anglosaxoni sub *denumirea de SSSS (Staphylococcal Scalded Skin Sindrome)*, considerat de mulți autori ca o formă particulară stafilococică a necrolizei toxice epidermice, dată fiind similitudinea aspectelor lor morfoclinice.

În acest sens, Koblenzer identifică dermatita Ritter von Rittersheim cu sindromul Lyell la copii și propune o denumire integrativă de necroliză acută epidermică pentru aceste manifestări, descrise separat pînă atunci.

Rook și alți autori susțin că la copii sindromul Lyell este identic cu dermatita exfoliativă a nou-născuților.

A. Lyell, Sammuels, Schuppli și alți autori relevă că dermatita de aspect combustiform la nou-născuți este stafilogenă, provocată fiind de stafilococul grup fagic II, tip 71. Astfel, Samuels M.I., studiind 42 de cazuri de necroliză epidermică acută la nou-născuți, a izolat la 29 din ei un stafilococ patogen aparținînd grupului fagic II tip 71 și 51, germen ce secretă o toxină proteică, care determină manifestările cutanate menționate. De obicei, această dermatoză atinge nou-născuții de 1—5 săptămîni. Debutul se caracterizează printr-un eritem circumscris peribucal, după care, în 24—48 de ore, temperatura se ridică la 39—40° iar erupția se generalizează, însoțindu-se de veritabile bule și mari decolări epidermice, cu semnul Nicolsky pozitiv și evoluție uneori letală.

În „Staphylococcal scalded skin syndrome" se formează bule intraepidermice prin clivaj în regiunea stratului granulos. Deși cavitatea bulei conține celule acantolitice, restul epidermului apare intact, fără semne de necroză. În forma sistemică, dermul este deobicei normal, cel mult cu un edem discret, vasodilatație, fără infiltrat inflamator.

Studiile de microscopie electronică au evidențiat clivajul simultan al desmozomilor și regiunii interdesmozomiale cu ruperea și separarea desmozomilor la nivelul stratului granulos. Lărgirea spațiilor intercelulare poate duce la despărțirea completă a celor două jumătăți ale desmozomilor și separarea celulelor, care survine fără fenomene de citoliză.

Din punct de vedere etiopatogenic este bine stabilită astăzi asocierea cauzală dintre toate formele de S.S.S.S. și toxina epidermolitică (epidermolizină, exfoliatină) produsă de stafilococii din grupul fagic II.

Epidermolizina este o proteină cu două forme antigenice majore, cunoscută sub numele de ET-A și ET-B. A fost izolată după descoperirea modelului de animal pe care se poate reproduce boala (maimuță, hamsteri, șoareci) și a fost recent studiată detaliat din punct de vedere biochimic. Această toxină are o specificitate de specie bine stabilită pentru om și modelele experimentale amintite și o specificitate de țesut, epidermul fiind principalul țesut susceptibil la acțiunea toxinei, fapt ce explică lipsa interesării mucoaselor în formele generalizate de boală.

Producția toxinei este, în primul rînd, sub controlul unei gene localizate pe o plasmidă. S-a reușit a se izola și caracteriza DNA extracromozomial care codifică toxina epidermolitică. Stafilococii din grupul fagic II care și-au pierdut plasmida, pot totuși să producă mici cantități de epidermolizină, ceea ce sugerează că și DNA cromozomial poate fi implicat în producerea

Scanned with OKEN Scanner

toxinei în chestiune. Așa se poate explica izolarea de alte tipuri de stafilococi, în afara grupului fagic II în unele cazuri de S.S.S.S. Deși nu se cunosc încă toți factorii care influențează localizarea sau sistematizarea acestei afecțiuni cutanate, se consideră că formele localizate ale bolii ar fi cauzate de epidermolizina secretată de stafilococii din leziuni, în timp ce formele sistemice s-ar datori diseminării la distanță a toxinei eliberate dintr-un focar de infecție stafilococică.

În acțiunea sa, epidermolizina se pare că se leagă de un receptor celular de suprafață, cu specificitate de specie și țesut. S-a sugerat că metabolismul celular este necesar pentru exprimarea acțiunii toxinei, ridicîndu-se, de asemeni, problema implicării cationilor bivalenți în patogeneza separării celulelor epidermice. Este știut că incidența cea mai ridicată a acestei boli este întîlnită la nou-născuți, ea fiind rar întîlnită la adulți.

Se consideră că imaturitatea renală și relativa incapacitate de a excreta epidermolizina, pot fi factori importanți în explicarea frecvenței neonatale a bolii și a rarității sale la adult. Semnificativ este și faptul că unele cazuri la adulți au fost asociate cu insuficiența renală. Apariția bolii la adulți cu funcție renală aparent normală, sugerează că și alți factori nerenali, cum ar fi funcția imună au un rol în favorizarea S.S.S.S.

Lucrări recente au sugerat că prezența sau absența antitoxinei circulante (anticorpi față de epidermolizină, detectabili și măsurabili prin RIA) este importantă pentru apariția bolii.

Recent (1984) G.O. Mc Pheeters și colab. au publicat două cazuri de necroliză epidermică acută cauzată de Pseudomonas aeruginosa.

Se știe că infecțiile cutanate cu Pseudomonas aeruginosa pot îmbrăca aspecte clinice multiple pe care le-am descris deja la capitolul de dermatoze microbiene. Amintim numai cîteva date în legătură cu dermatoza de aspectul necrolizei epidermice cauzată de acest germen.

Ectima gangrenoasă indusă de piocianic se poate asocia cu stări septicemice. În cursul septicemiei enzimele proteolitice eliberate de Pseudomonas pot produce la distanță leziuni cutanate asemănătoare celor din arsuri, care se însoțesc de alterarea gravă a stării generale și deseori de hemoragii digestive. Tratamentul constă în primul rînd în debridarea țesuturilor necrozate, la care se asociază alcalinizarea țesuturilor prin comprese și spălături cu soluții de acid boric. Antibioterapia pe cale generală este absolut necesară, cele mai bune rezultate obținîndu-se cu Ticarcilină.

Date biologice. În numeroase cazuri de sindrom Lyell nu se observă modificări ale constantelor biologice, adesea acestea sînt puțin importante sau discordante. În formele grave se întîlnesc perturbări ce merită să fie cunoscute.

Sindromul umoral se caracterizează printr-o importantă deperdiție hidroelectrolitică, cu deshidratare mai mult sau mai puțin severă și evidente tulburări ale ionogramei sanghine, similare pacienților cu arsuri întinse, ce pot apare destul de repede.

Pierderile lichidiene spre exterior pot crește de 10—20 de ori față de valorile normale, ele fiind agravate prin dificultățile de alimentație orală.

Principalele perturbări constau într-o hemoconcentrație cu hipoprotidemie (cu inversarea raportului albumină/globulină), hipovolemie și hiperkaliemie cu acidoză metabolică.

Scanned with OKEN Scanner

Hipercatabolismul protidic și dezordinile hidroelectrolitice antrenează o azotemie extrarenală cu oligurie.

În formele întinse, hiperazotemia este frecventă și crește paralel cu alterarea stării generale.

7.3.11.2. CONDUITA TERAPEUTICĂ ÎN SINDROMUL LYELL

Tratamentul trebuie să aibă în vedere, înainte de toate, suprimarea definitivă a oricăror medicamente care au fost administrate bolnavului în zilele ce au precedat debutul erupției sau care, în baza datelor anamnestice, pot fi incriminate ca responsabile de apariția afecțiunii.

Procesul de necroliză epidermică, însoțită de decolări foarte întinse și denudări ale dermului, duce nu numai la deperdiție hidroelectrolitică și deshidratare, ci creează și condiții favorabile apariției unor suprainfecții. Ținînd seama de aceasta, se recomandă ca bolnavul să fie izolat în cele mai bune condițiuni de asepsie și sterilizare și învelit cu cearșafuri și lenjerie sterilă.

Tratamentul propriu-zis va fi axat pe următoarele direcții:

Deperdiția hidroelectrolitică trebuie corectată repede. Reechilibrarea hidroelectrolitică urmărește înlăturarea perturbărilor ionogramei, similare pacienților cu arsuri și evitarea șocului secundar, a unui eventual colaps cu anurie. În acest scop este foarte important a repeta ionogramele și a evalua zilnic pierderea hidrică cu ajutorul deltacrioscopului și al hematocritului. Foarte adesea, datorită atingerii bucofaringiene, alimentația și rehidratarea pe cale bucală sînt imposibile, trebuind să se recurgă la calea i.v., cu toate dificultățile practice pe care le ridică starea cutanată a pacientului.

Rehidratarea se instituie prin administrarea parenterală de soluții saline izotonice (NaCl9‰), glucozate izotonice (47‰). Volumul de lichide perfuzate este în funcție de cantitatea celor eliminate și trebuie ridicat la cel puțin 40 ml/oră. Desigur, trebuie evitată cu grijă hiperhidratarea și prin aceasta o posibilă insuficiență cardiacă și un edem pulmonar acut. Se poate începe hidratarea cu soluții cristaloide, după care trebuie administrate și soluții macromoleculare biologice (perfuzii cu albumină umană) sau de sinteză (plasmagel) sub controlul pulsului, T.A. și a diurezei orare.

Trebuie supravegheată și controlată permanent activitatea renală, acest organ putînd suferi anumite atingeri (cilindrurie, hematurie, proteinurie etc.) datorită unor fenomene de glomerulonefrită acută sau nefrită epitelială difuză.

Corticoterapia trebuie să fie folosită precoce în doze suficiente și adesea la început i.v. în perfuzii și apoi în doze mai mici pentru a nu împiedica reepitelizarea.

Antibioterapia. Antibioticele sînt deosebit de utile pentru prevenirea sau înlăturarea infecției. Antibiograma este fundamentală pentru orientarea tratamentului și asigurarea unei deosebite eficacități terapeutice. De obicei, în condițiile în care nu se reușește izolarea unor germeni patogeni, se utilizează antibiotice cu spectru larg (Solvocilin etc.) în doze optime, adesea pe cale i.v. Trebuie să nu se administreze un antibiotic la care bolnavul este sensibilizat anterior; de asemenea, să nu fie folosite antibiotice nefrotoxice. Administrarea de cantități mari de vitamine, în special a celor din grupul B (vit. B_1, B_2, B_6, B_{12}) este foarte utilă pentru acești bolnavi pentru desfășu-

Scanned with OKEN Scanner

rarea în bune condiții a procesului de biosinteză proteică și a producției de energie.

Mai mulți autori au tratat un număr de bolnavi prin *plasmaferează*, cu ameliorări prompte și spectaculoase, după primele 2 înlocuiri de plasmă, a 3 litri fiecare, ca apoi, după cîteva săptămîni de continuare a plasmaferezei, să se obțină o vindecare completă. Nu s-au observat efecte secundare după plasmaferează.

Mecanismul prin care ar acționa această terapie ar consta în îndepărtarea medicamentului în exces, a metaboliților săi sau a anticorpilor și mediatorilor lor citotoxici.

Se consideră că eliminarea unor toxine mai de grabă decît a anticorpilor pare explicația cea mai plauzibilă după Darab Kamanabroo și col.

În *sindromul exfoliativ stafilococic* Robert A. Snyder și Peter M. Elias recomandă ca o regulă generală antibioterapia, ce trebuie instituită prompt, imediat ce diagnosticul este suspectat și culturile din leziunile cutanate au fost efectuate. Există 3 motive pentru tratamentul precoce cu antibiotice: a) tratamentul poate fi salvator pentru acei indivizi care au complicații sistemice sau alte infecții grave asociate cu stafilococ; b) tratamentul scade potențialul de diseminare a infecției la alți indivizi neafectați, de exemplu în creșe; c) deși nedovedit, s-a sugerat că instituirea promptă a antibioterapiei poate limita extinderea producerii de toxine. Deoarece cele mai multe sușe ale stafilococilor din grupul II ce produc sindromul sînt coagulazo-pozitivi, se vor administra peniciline semisintetice sau Dicloxacilline (per os). Indivizii alergici la Penicilină pot fi tratați cu eritromicină sau cu cefalosporine (cu acestea din urmă pot apare reacții încrucișate cu penicilinele). La pacienții grav sensibilizați la Penicilină, cu septicemie sau insuficiență renală, sau la cei ce sînt imunodepresați, se recomandă o terapie cu cefalosporine sau Vancomicină. Pe baza experienței clinice și a cercetărilor experimentale, corticoterapia nu va fi folosită în tratamentul sindromului exfoliativ stafilococic. În formele generalizate ale acestei boli se cere o monitorizare adecvată pentru reechilibrarea hidroelectrolitică în timpul fazei exfoliative.

Tratament local. Îngrijirile locale, în care personalul auxiliar are un rol deosebit, constituie un element esențial al terapiei bolnavilor cu dermatită combustiformă. Pansamentul și în general orice tratament local aplicat acestor pacienți trebuie să se facă în condiții de maximă asepsie, evitîndu-se durerile. Se vor aplica pansamente umede des schimbate, cu soluții ușor dezinfectante sau aplicații cu coloranți: eozină 2% în soluție apoasă, streptomicozan etc. Pentru a combate și preveni infecția locală, se pot aplica spray-uri cu antibiotice ca Nebacetin, Gentamicin, Neomicin.

În dermatita exfoliativă stafilococică, antibioticele topice se administrează pentru a evita complicațiile septice, desigur puțin timp, deoarece epitelizarea survine repede.

BIBLIOGRAFIE

COLȚOIU AL. — Sindroame de urgență în dermatovenerologie, Ed. Medicală, Buc., 1976.

COLȚOIU AL., MATEESCU DESPINA, POPESCU SANDA — Dermatovenerologie, Ed. Didactică și Pedagogică, Buc., 1983.

GERARD A., ROCHE G., PRESLES O. et al. — Syndromes de Lyell médicamenteux. A propos de neuf observations, *Therapie*, 1982, 37, 475—480.

HURIEZ CL., BERGOEND H., THOMAS P., PIETTE F., SAUQUE E. — Nécro-épidermolyse aiguë au Trimethoprime — Sulfaméthoxazole syndrome de Debré et Lamy, post-nomme syndrome de Lyell, *La Revue de Médecine*, 23, 1977.
LYELL A. — Toxic epidermal necrolysis (the scalded skin syndrome). A reappraisal, *Brit. J. Dermat.*, 1979, 100, 69.
McPHEETERS I. O. and col. — Epidermal Necrolysis determined by Pseudomonas aeruginosa *Hawaii Med. Jour.*, 1984, 43, 3, 74.
ROUJEAU J. C., REVUZ Y., TOURAINE R. et al. — Syndrome de Lyell au cours d'un traitement par un nouvel antiinflamatoire, *Nouv. Presse Med.*, 1981, 10, 3407 — 3408.
SAYAG J., MONGIN M., WEILLER P. J. et al. — Nécrolyse épidermique toxique au cours d'un lupus érythemateux aigu disséminé, *Ann. Dermatol., Venereol.*, 1980, 107, 1077—1081.
SNYDER A, R., PETER M. E. — Toxic epidermal necrolysis and staphylococcal scalded skin syndrome, Symposium on Blistering Diseases, vol. II, 1983, nr. 2, Ed. W. B. Saunders, Co, London.
TEILLAC D., ROUJEAU J. C., REVUZ et al. — Syndrome de Lyell au cours d'un traitement par un nouvel anti-infalamtoire, *Presse Med.*, 1983, 12, 1297.

7.3.12. REACȚII ADVERSE CUTANATE LA MEDICAMENTE

Utilizarea în terapie, prevenire și diagnostic a unui imens număr de medicamente, în continuă creștere, constitue un real progres pentru medicină, dar a făcut să crească în același timp și numărul reacțiilor adverse, nedorite, la substanțele medicamentoase. Incidența ridicată și severitatea unora dintre aceste manifestări au făcut ca ele să prezinte astăzi o problemă importantă de sănătate publică, ce a fost inclusă în programul de preocupări al OMS-ului, care a stimulat organizarea în fiecare țară a unor măsuri adecvate de farmacovigilență pentru depistarea și semnalarea tuturor reacțiilor de acest fel și pentru prevenirea lor printr-o utilizare cît mai corectă și judicioasă a diverselor medicamente.

Unele manifestări iatrogene, prin gravitatea lor, pot pune în pericol viața bolnavului, dar și cele de severitate moderată constituie o cauză de incapacitate de muncă și necesită îngrijire medicală (aproximativ 15% din zilele de spitalizare sînt datorită reacțiilor adverse la medicamente).

Cele mai frecvente reacții adverse la medicamente sînt cele cutanate. Ele reprezintă 50% din totalul manifestărilor iatrogene și 5—10% dintre cazurile de boală internate în clinicile de Dermatologie, fapt care se explică, pe de o parte, prin aceea că organul cutanat, prin așezarea sa, este expus unui dublu foc antigenic, atît pe cale internă cît și prin contact extern, iar pe de altă parte, leziunile de piele sînt mai ușor de observat și de corelat cu administrarea de medicamente, atît de pacient cît și de către medic.

Poate fi considerată reacție adversă orice consecință neașteptată sau nedorită a unui tratament medicamentos. Brown împarte reacțiile adverse la medicamente, după reactivitatea pacientului, în două mari categorii: 1) Reacții care survin la pacienți normali prin supradozare, și/sau interacțiunea mai multor droguri. 2) Reacții adverse care survin la pacienții susceptibili cu intoleranță, idiosincrazie sau reacții de hipersensibilitate.

7.3.12.1. REACȚII PRIN SUPRADOZARE LA PACIENȚI NORMALI

a) *Supradozarea.* Depășirea dozelor maxime stabilite pentru fiecare medicament determină efecte toxice, caracteristice fiecărui medicament. Supradozarea poate fi datorită unei erori de prescriere, accidentală sau

Scanned with OKEN Scanner

voită, putînd surveni și din cauza acumulării medicamentului în organism, ca urmare a perturbării proceselor normale de metabolizare la nivelul ficatului sau de excreție renală. Astfel — sindromul cenușiu la prematuri (cianoză, vomă, hipotermie, colaps etc.) după Cloramfenicol poate apare prin absența sau insuficiența conjugării acestuia la nivelul ficatului și creșterea concentrației lui în sînge. Insuficiența renală poate fi urmată de scăderea eliminării unor medicamente și creșterea concentrației lor sanghine (Kanamicină, Streptomicină). Ca exemplu citățm erupția hemoragică după Streptomicină folosită în tratamentul cronic al tuberculoșilor cu insuficiență renală.

b) *Efecte secundare* nedorite apar adesea la doze obișnuite și datorită capacității ce o au unele medicamente de a elibera histamina endogenă printr-un mecanism neimunologic, care se manifestă prin prurit, erupții eritematoase, urticariene, angioedem etc. Aceste reacții anafilactoide apar frecvent fără o prealabilă expunere la medicamentele în chestiune și deobicei la pacienți atopici. Dintre medicamentele ce pot determina astfel de reacții citățm: Thiamina, Polimixina B, substanțele radioopace, iodurile, aspirina, codeina, curara etc.

Ca efecte indirecte citățm:

— Dezechilibru ecologic al florei intestinale după administrarea de antibiotice cu spectru larg și corticoterapie prelungită prin reactivarea Candidei albicans cu apariția de candidomicoze (comisurite, stomatite, intertrigo candidozic etc.)

— După administrarea pe cale digestivă de antibiotice cu spectru larg, se poate crea o disbacterioză cu reactivarea florei colice și selectarea unor tulpini rezistente de stafilococ, cu apariția unui sindrom holeriform Merklen, cu enterocolită pseudo-membranoasă, diaree, deshidratare etc.

— Reacția Jarisch-Herxheimer (în sifiligrafie). Tratamentul cu doze mari de penicilină al sifilisului florid (sifilom primar seropozitiv și sifilis secundar) și a sifilisului congenital precoce duce, prin distrugerea masivă de spirochete și eliberarea de endotoxină, la exacerbarea erupției sifilitice, cefalee, febră, curbatură, alterarea stării generale.

Interacțiunea medicamentoasă. Efectul medicamentelor asociate nu este obligatoriu egal cu suma efectelor fiecărui medicament administrat. Interacțiunea unor medicamente administrate prealabil, simultan sau ulterior, poate duce la creșterea sau reducerea activității sau a efectului toxic uneori foarte grav. Riscul interacțiunii medicamentoase crește cu numărul de medicamente administrate concomitent.

Ca exemplu de interacțiune citățm Kanamicina și Meticilina, care se inactivează reciproc.

La nivelul tractului gastrointestinal antiacidele scad absorbția medicamentelor acide (Aspirina, Fenilbutazone, Negramul, Penicilina, barbituricele etc.) și cresc pe cea a medicamentelor bazice (alcaloizi, amfetamine). Tranchilizantele, prin scăderea motilității intestinale, întîrzie absorbția medicamentelor.

Unele medicamente (ex. fenobarbitalul), stimulează enzimele microzomale hepatice și favorizează metabolizarea mai rapidă a altor medicamente (ex. griseofulvina etc.).

Dimpotrivă, medicamente ca Allopurinolul inhibă metabolizarea Imuranului, administrarea lor simultană ducînd la o severă depresie medulară.

Scanned with OKEN Scanner

Există o competiție între medicamente și eliminarea lor renală. Astfel, Probenecidul (Tardinul) întîrzie secreția tubulară a Penicilinei, Ampicilinei etc., crescînd concentrația lor serică.

7.3.12.2. REACȚII ADVERSE CARE SURVIN LA PACIENȚII SUSCEPTIBILI CU INTOLERANȚĂ ȘI IDIOSINCRAZIE

Intoleranța se manifestă la unii indivizi printr-o reacție farmacologică foarte intensă, la doze reduse, unice (calitativ efectele sînt normale).

Idiosincrazia reprezintă un răspuns calitativ anormal față de un medicament, diferit de efectele sale farmacologice. Pacienții prezintă o anomalie enzimatică ereditară care este agravată și se exprimă pe plan anatomoclinic după administrarea anumitor medicamente. Ca exemplu citățm: anemia hemolitică prin deficit de glucozo-fosfat-dehidrogenază după medicamente oxidante (antimalarice, sulfonamide etc.).

Pe fondul unei anomalii genetice, enzimatice, se manifestă clinic porfiria după griseofulvină, estrogeni, sulfonamide.

7.3.12.3 REACȚII ALERGICE CUTANATE POSTMEDICAMENTOASE

Reacțiile alergice ocupă primul loc în grupul manifestărilor adverse ale pielii la astfel de preparate. Ele nu seamănă cu acțiunile farmacologice ale medicamentului respectiv, apar la un număr mic de indivizi, după o perioadă de latență de la administrarea inițială și pot recidiva în cazul unor noi contacte sau a administrării medicamentului în chestiune. Pot îmbrăca toate aspectele obișnuite ale manifestărilor alergice cutanate.

Marea majoritate a medicamentelor sînt haptene, substanțe chimice cu greutate moleculară mică. Capacitatea sensibilizantă a unui medicament depinde de posibilitatea sa, sau a metaboliților săi, de a se cupla cu proteine serice sau tisulare spre a forma antigene complete.

Cîțiva factori care influențează hipersensibilitatea la medicamente:

— Atopicii fac mai des astfel de reacții și îndeosebi manifestări umorale la Penicilină și într-o măsură mai mică la alte medicamente.

— Cei ce au antecedente de hipersensibilizare medicamentoasă prezintă un risc mai mare de a dezvolta noi sensibilizări.

— Pacienții cu anumite afecțiuni cu reactivitate imunologică crescută cum sînt bolnavii cu LES, au o incidență mai ridicată de reacții alergice la medicamente.

— Administrarea parenterală sau în doze mai ridicate, pe perioade prelungite, în cure intermitente, prezintă un risc mai ridicat pentru astfel de reacții.

— De asemeni, asocierea topică și sistemică a aceluiași medicament sau a altuia înrudit, crește riscul sensibilizării.

— Incidența reacțiilor alergice medicamentoase este mai redusă la copii și bătrîni.

— Administrarea orală este mai sigură decît cea parenterală.

Reacțiile cutanate la farmacalergeni au la bază mecanisme imunologice care se conformă schemei lui Coombs și Gell.

Tipul I — Alergie umorală de tip anafilactic, mediată de IgE sau reagine. În acest grup intră cele mai importante reacții, întîlnite frecvent la atopici, unele dintre ele fiind chiar letale. Citățm: șocul anafilactic, angioedemul,

Scanned with OKEN Scanner

urticaria acută imediată. Mecanismul este acela al inducerii de IgE de către medicamente ca: Penicilina, Streptomicina, iodul etc.

Deobicei produc aceste efecte adverse medicamentele (haptene) sau metaboliții ce se unesc cu proteinele pentru a forma antigene complete. IgE induse în acest fel de sensibilizări umorale sînt anticorpi citofili, care în prima fază (specifică) se fixează, de preferință, pe membrana mastocitelor tisulare și a bazofilelor sanguine. După reexpunere la antigen, combinația Ag—IgE la nivelul celulelor respective duce la eliberarea mediatorilor biochimici (histamina, substanțe slab reactive, factorul chimotactic eozinofilic al neutrofilelor, de agragare a trombocitelor), în faza a II-a nespecifică substanțele în chestiune determină vasodilatația, creșterea permeabilității etc.

Tipul II de reacții umorale citolitice și citotoxice. Medicamentele precum chinidina, salicilatul de sodiu, sulfonamidele, fenilbutazona, sărurile de aur, combinate cu diferite componente tisulare, îndeosebi din membranele celulare, alcătuiesc antigeni complecși care induc formarea de anticorpi citotoxici IgG și IgM.

Anticorpii IgG și IgM specifici formează cu antigenii ce i-au indus complexe imune cu fixarea și a complementului pe membrana celulară, urmată de procesul nespecific de citoliză. În funcție de celulele afectate, manifestările sînt diferite (anemie hemolitică, granulocitopenie, trombocitopenie).

În dermatologie, purpura alergică cu trombocitopenie la chinidină sau tetraciclină este una dintre cele mai frecvente reacții de acest fel.

Tipul III de reacții alergice umorale — similare fenomenului Arthus, cu formarea de complexe imune, cuprinde manifestări adverse foarte frecvente la medicamente (urticarii, boala serului, vascularite alergice, eriteme, eritem nodos etc.). Dintre preparatele ce induc acest fel de reacții, citățm medicamentele cu rezorbție întîrziată (penicilina retard), sulfonamide, barbiturice, fenilbutazonă, ioduri, seruri.

În aceste reacții, medicamentul (haptena) și proteina suport formează antigenul complet care stimulează biosinteza de anticorpi IgG și IgM. După o nouă administrare a medicamentului are loc reacția alergică ce are la bază, din punct de vedere imunologic, formarea de complexe imune Ag-IgC și IgM și complement cu depozitarea lor în pereții vaselor unde produc leziuni inflamatorii caracteristice cu leucocitoclazie și leucotaxie. Enzimele lizozomale eliberate constituie mediatorii acestui tip de reacții; ele produc leziuni ale pereților vasculari, vasodilatație, extravazate hemoragice, necrozc.

În acest grup se mai încadrează boala serului ce apare a 9-a zi după injectarea serului și se caracterizează prin manifestări cutanate, articulare, renale, cardiace. Urticaria cu caracter acut constituie unul dintre simptomele sale cele mai frecvente.

Alături de boala serului, în această categorie mai intră și urticaria recurentă la Penicilină, însoțită de artralgii. Acest tip de reacție de apariție întîrziată la benzylpenicilină constituie un sindrom cu următoarele caractere deosebite: a) reacțiile încep la 3—21 de zile după ce benzylpenicilina nu mai este administrată; b) toți pacienții ce fac acest tip de manifestări prezintă puseuri urticariene recurente care persistă 2 săptămîni pînă la 4 luni după întreruperea tratamentului cu penicilină; c) cca 80% dintre acești pacienți se plîng de tumefieri și dureri și articulare. Acest sindrom se termina spontan în 75% din cazuri.

Scanned with OKEN Scanner

Tipul IV de reacții adverse imune mediate de celule. Cele mai cunoscute reacții de acest fel sînt eczemele și dermitele de contact la antibioticele utilizate în tratament local, la unele săruri mercuriale din unguente etc. În această categorie de reacții adverse la medicamente, deosebit de importante sînt manifestările alergice celulare de tip tuberculinic. În faza specifică a acestor reacții, limfocitele T sensibilizate se leagă cu antigenele distribuite pe cale sanguină și se localizează în special perivascular.

Limfokinele eliberate de aceste limfocite T sînt mediatoarele acestor reacții, în special vasculotrope. În faza nespecifică limfokinele dilată vasele, pielea devine roșie și infiltrată cu edem perivascular.

Datorită exoserozei masive ce apare, iau naștere vezicule și bule subedermice. Aspectul clinic al leziunilor din acest tip de manifestări depinde de numărul de vase atinse, etajul vaselor cutanate atinse, leziunea predominentă (edem sau infiltrat).

Bazat pe aceste criterii, Marghescu clasează manifestările clinice ale alergiei celulare de tip tuberculinic în: forme localizate și altele generalizate.

În grupul formelor localizate, acest autor încadrează manifestările cu leziuni unice la care procesul are loc în jumătatea superioară a dermului. Aici ar intra după Marghescu, reacția limfohistiocitară de tip infiltrat Jessner-Kanoff, la care predomină infiltratul și care poate apare după analgezice etc. În același grup ar intra eritemul fix, la care predomină vasodilatația și respectiv eritemul. Apare după pirazolon, fenolftaleină, barbiturice, hidantoin, salicilat, chinină, sulfamide, fenilbutazonă.

În categoria manifestărilor generalizate ale alergiei celulare de tip tuberculinic, potrivit clasificării aceluiași autor, intră și erupțiile exantematice de aspectul eritemelor morbiliforme, scarlatiniforme și rubeoliforme cu dilatație vasculară, edem și infiltrat perivascular moderat.

Aceste reacții cutanate adverse apar în special după Ampicilină dar și după Penicilină, după Streptomicină, barbiturice, Cloramfenicol, Sulfamide, Fenilbutazonă, Clorpromazină, Meprobamat.

În rîndul formelor generalizate ale alergiei celulare de tip tuberculinic mai sînt grupate și eritemele exsudative polimorfe, forma minoră ca și forma gravă Stevens-Johnson, datorate, în afara altor factori, și unor medicamente precum: sulfamidele, barbituricele, Butazolidina, Antipirina, Hidantoina.

În dezacord cu alte opinii, în același grup Marghescu încadrează și eritemul nodos ce poate apare după sulfamide, Fenilbutazonă, Pirazolon, salicilat, ioduri.

Reacții autoimune. Au loc prin intervenția unor procese imunologice umorale și celulare. În cadrul manifestărilor prin autoagresiune, mecanismul patogenic nu se supune unor tipare autoimune identice.

Sînt mai multe mecanisme prin care s-ar produce manifestări autoimune: a) prin mutații somatice ale unor clone self-reactive rămase nereprimate de stimulii autoantigenici în cursul vieții embrionare, care proliferează, se înmulțesc și inițiază un proces autoimun; b) prin eliberarea unor antigene „sechestrate"; c) prin formarea de autoanticorpi împotriva antigenelor proprii, modificate sub influența unor factori exogeni (chimici, fizici, bacteriologici, virali) care se alterează și dobîndesc un caracter hetero-antigenic non-self; d) prin acțiunea unui agent bacterian care are o structură similară unor compuși

Scanned with OKEN Scanner

tisulari și poate induce formarea de anticorpi, ce reacționează atît cu antigenul bacterian, cît și față de compușii tisulari asemănători.

Indiferent de mecanism (cel mai adesea prin modificarea antigenului), astăzi se admite că există dermatoze autoimune declanșate și întreținute de medicamente.

În acest grup vom descrie la paragraful reacțiilor adverse sistemice postmedicamentoase: lupusul eritematos iatrogen, pemfigusul și pemfigoidul bulos iatrogen.

Pentru a înțelege mai bine etiopatogenia reacțiilor alergice adverse la medicamente, vom prezenta cîteva date despre antigenele și anticorpii ce intervin în mecanismul imunologic al acestor manifestări.

Antigenele. Unele medicații ca serurile și vaccinurile, produse proteice sînt antigene complete ca atare și au un puternic potențial alergizant putînd produce o sensibilizare de la prima injecție. Cele mai multe medicamente sînt însă haptene. Pentru ca ele să poată induce un răspuns imun, trebuie să formeze conjugate haptenoproteice cu rol imunogen. Haptena se leagă de proteine prin legături covalente, puternice, ireversibile, stabile în timpul metabolizării in vivo a conjugatului antigenic în chestiune. Rareori conjugatele imunologice pot rezulta din legarea unui grup prostetic de proteina „cărăuș" prin legături ionice multiple. Alteori se pot întîlni între haptenă și suportul său, legături de chelație, cu stabilitate relativă, deci reversibilă, care pot însă induce formarea de anticorpi sensibilizanți. Pentru ca o substanță macromoleculară străină să inducă un răspuns imun, trebuie să fie metabolizată enzimatic in vivo, în macrofage. Produșii de transformare a antigenului trebuie să parcurgă mai multe trepte metabolice pentru a forma substanța chimică inductoare a anticorpogenezei. Substanța chimică singură (haptena) nu este capabilă să parcurgă aceste trepte, în timp ce după legarea ei stabilă de proteină, haptena utilizează aceleași căi metabolice cu proteina. Anticorpii antihaptenici vor fi imunologic specifici și față de proteina „cărăuș", față de configurația acesteia din jurul legăturii cu haptena, fapt dovedit și experimental.

Deși efectul specificității proteinei purtătoare poate fi observat și la reacții alergice imediate, haptena singură (hapten binding) este suficientă însă pentru a produce reacții imediate puternice. Reacțiile de hipersensibilitate întîrziată nu pot fi produse decît prin conjugatele haptenoproteice.

În cazul medicamentelor alergizante care nu sînt capabile de a se lega ireversibil de proteine (sulfonamide, barbiturice, chinidina etc.) se consideră că un produs de metabolism sau de degradare dă compusul proteină-haptenă necesar, cu potențial imunogen. Degradarea este transformarea chimică ce nu necesită catalizarea enzimatică. Exemple de degradare apar în sistemul alergenic al benzilpenicilinei. Există trei determinante haptenice formate din benzilpenicilină: acid benzilpeniciloil (BPO) ce se consideră determinantul haptenic major, formîndu-se în proporție de 95% și 2 determinanți haptenici minori pentru că se formează din punct de vedere chimic în cantitate mai mică de 5% și anume, acid benzilpenicilenic și acid benzilpenamaldic.

Desigur și alte medicamente ce dau reacții alergice suferă modificări metabolice, cu producerea de compuși chimici care se leagă de proteine, acești determinanți heptenici sînt însă puțin cunoscuți.

Scanned with OKEN Scanner

Medicamentele suferă procese de hidroxilare, oxidare, reducere, ca și importante modificări structurale pentru a deveni imunogene. Așa cum am arătat, constituția atopică crește riscul dezvoltării reacțiilor la medicamente. Penicilina provoacă în mod predominant reacții anafilactice, la atopici mai frecvent, și adesea foarte grave. La pacienții cu funcție renală deficitară frecvența reacțiilor alergice este mai mare. Afecțiuni autoimune ca: lupusul eritematos sistemic, periarterita nodoasă pot fi precipitate sau agravate de medicamente. Medicamentele depozit cresc riscul sensibilizării, deoarece mențin o concentrație înaltă a agentului alergizant pentru perioade lungi.

Dozele mici pot induce reacții la indivizii sensibilizați.

Trebuie reținută, deasemenea, posibilitatea senzibilizărilor încrucișate între medicamente ce au în formula lor chimică un nucleu comun. Un asemenea grup îl reprezintă fenotiazinele cu nucleu piridinic (fenergan, piperazină etc.); grupul para (sulfamidele para, PAS, novocaina etc.) grupul streptomicinei (streptomicină, kanamicină, neomicină, framicetină).

Anticorpii. Agenții chimioterapici pot determina formarea de reagine, de anticorpi precipitanți, anticorpi citotoxici sau pot determina o sensibilitate de tip întîrziat.

Reaginele sînt IgE, iar IgG și IgM sînt anticorpi ce fixează complementul.

Proprietatea fundamentală a anticorpilor este specificitatea lor, ceea ce înseamnă legarea specifică a acestora cu determinanții antigenici ce le-au indus biosinteza.

În legătură cu alergia la medicamente, trebuie subliniate cîteva caracteristici ale anticorpilor sensibilizanți, induși. Anticorpii sînt bivalenți, ceea ce permite formarea de agregate cu antigene multivalente, fapt ce explică fenomenul Arthus și reacții de tip boala serului. Specificitatea anticorpilor la medicamente nu este caracteristică pentru medicamentul în sine, ci față de grupul haptenic derivat din medicament ca și față de configurația structurală a proteinei „cărăuș". Anticorpii au o mare heterogenitate, în ceea ce privește capacitatea lor de a se lega de determinantul antigenic în cauză.

7.3.12.4. MANIFESTĂRI CLINICE CUTANATE ȘI SISTEMICE ALERGICE DE NATURĂ IATROGENĂ

Manifestări alergice cutanate. Dermatita alergică de contact postterapeutică apare după aplicații topice pe tegumente și pe mucoase. Frecvent determină sensibilizări de contact; anestezicele locale, gerovitalul, dezodorizantele, sulfamidele, neomicina, buclosamidul, unguentul cu fenergan, iodul, uneori propolisul etc. Și prin administrarea generală a medicamentului poate apare dermatita eczematoasă de contact (sistemică) la pacienții sensibilizați în prealabil prin aplicații topice cu medicamentul respectiv sau a unuia dintr-un grup înrudit chimic:

Administrare topică	*Administrare sistemică*
Neomicină	Kanamicină, Streptomicină
Anestezice locale	P.A.S., Sulfonamide
Hidroxichinoleină	Diiodochin, vioform.

Pruritul. Urticaria și edemul Quincke. Pruritul este prezent în numeroase erupții alergice postmedicamentoase, putînd constitui și singura manifestare sau precede alte manifestări alergice cutanate (survine după sulfonamide, săruri de aur etc.).

Scanned with OKEN Scanner

Urticaria iatrogenă reprezintă 20% din totalitatea manifestărilor urticariene întîlnite în practica medicală. Urticaria gigantă sau circinată diseminată pe zone întinse trebuie să ridice suspiciunea unei sensibilizări medicamentoase. Etiologia farmacoalergenică este de cercetat și în orice caz de urticarie

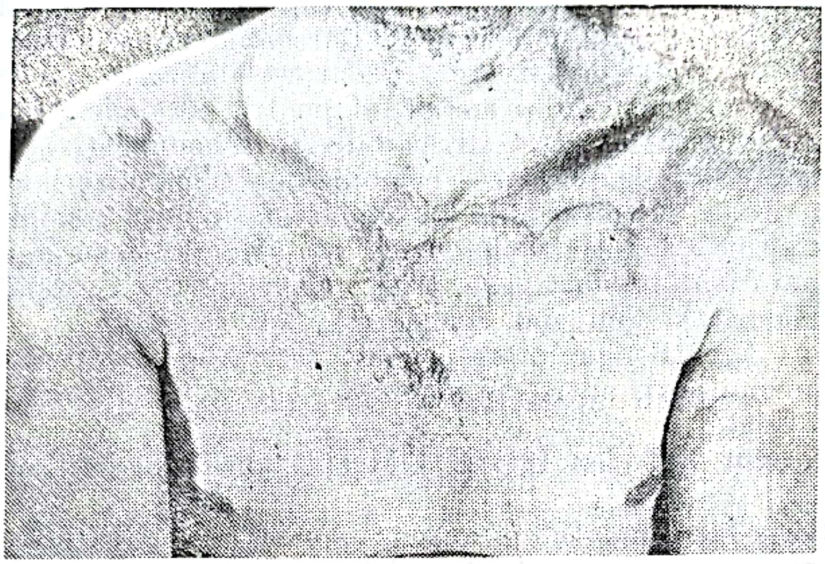


Fig. 7.67. — Urticarie circinată post-medicamentoasă

cronică. Sînt frecvent incriminate: penicilinele, salicilații, extractele de organ, serurile, sulfonamidele, liberatori de histamină.

Urticaria apare prin mai multe mecanisme dar cel mai frecvent prin reacții de tip I, umoral, anafilactic, mediată de IgE în special după Penicilină și derivații ei, cefalosporine, vaccinuri preparate cu ou.

Alte medicamente dau urticarie prin reacția de tip III, prin complexe imune și activarea complementului, în special C_5. Complexele imune se pot fixa pe pereții vaselor și produc vasculite, acționînd sistemul kininelor, plasminei sau factori plachetari, factori ce intervin prin intermediul sistemului complementar. Astfel acționează serurile, produsele biologice.

Alt mecanism este acela al acțiunii directe a medicamentelor asupra mastocitelor. Substanțele radio-opace, opiaceele, curara etc., sînt histaminoliberatoare. Și alte medicamente, precum aspirina, antiinflamatoarele nesteroidice pot produce urticaria prin inhibarea formării prostaglandinelor.

Și în edemul Quincke medicamentele joacă un rol foarte însemnat. Nu insistăm mai mult asupra acestor entități clinice care sînt descrise în capitole separate.

Eriteme exantematice. În cadrul erupțiilor de acest tip sînt incluse: exantemele morbiliforme, scarlatiniforme și rozeoliforme, manifestări ce pot fi provocate de o serie de medicamente ca: Ampicilina, sulfamidele, derivați de pirazolon (Piramidon, Antipirină, Fenacetină, Aspirină), Penicilina, Streptomicina, Tetraciclina, Sulfamide, Griseofulvina, Novobiocina, Fenotiazina, Hidantoina, Atropina, Cloralhidratul, Meprobamatul, Atropina, Digitalina, arsenicale, Fenilbutazona, Digoxina, Spironolactona.

Foarte frecvente sînt reacțiile la Ampicilină pe care unii le apreciază că survin la 10% din persoanele tratate cu acest antibiotic. Cele mai frecvente

Scanned with OKEN Scanner

reacții la Ampicilină sînt de tipul exantemelor morbiliforme, asemănătoare cu cele ce se întîlnesc la bolnavii cu mononucleoză infecțioasă în 42%—100% din cazuri sau în alte infecții virale în 16,6% din cazuri sau în caz de gută tratată cu Allopurinol în 22,4% din cazuri. Cînd apar exanteme morbiliforme după Ampicilină, utilizarea antibioticului pe mai departe este contraindicată.

Fig. 7.68. — Eritrodermie eritemato-scuamoasă după barbiturice

Fig. 7.69. — Eritem pigmentar fix după antipirină

Eriteme rozeoliforme inelare dau în special barbituricele și antidiabeticele. Eriteme supraacute vazomotorii pot apărea după insulină. Eritemele exantematice acute trebuie deosebite de exantemele virale. Exantemele medicamentoase nu trebuie considerate izolate, deoarece adesea nu reprezintă decît unul din simptomele tulburării patologice care poate interesa mai multe organe și sisteme (ficat, rinichi, organe hematopoetice).

Toate acestea trebuie să fie depistate după manifestarea dermatologică de debut.

Eritrodermii. Întregul tegument este afectat de o erupție eritemato-edematoasă veziculară sau eritemato-scuamoasă.

Forma subacută, veziculară și edematoasă, uneori foarte gravă, se observa, mai ales, după sulfamide retard, săruri de aur, arsenic, butazolidină. În unele cazuri pot apărea frison, febră și sfîrșit letal.

Forma eritemato-descuamativă cronică poate evolua cu poliadenopatie și simula un premicozis. Apar mai ales după medicamente antiepileptice, după barbiturice, PAS etc.

Eritemele pigmentare fixe. Erupția este inițial eritematoasă, bine delimitată; mai rar leziunile pot fi edematoase, buloase, papuloveziculoase,

Scanned with OKEN Scanner

herpetiforme. După încetarea administrării medicamentului, leziunile se vindecă, dar rămîn pete pigmentate. Leziunile sînt de obicei de formă circinată, pruriginoase, apar la 1—2 ore după ingestia medicamentului, pe trunchi, organe genitale, uneori la buze și mucoasa bucală. Termenul de „fix" este folosit deoarece reexpunerea la medicament produce reapariția leziunilor în același locuri. Eritemele pigmentare fixe sînt produse cu predilecție de fenolftaleină, antipirină, piramidon, barbiturice, fenilbutazonă, saliciliați, sulfamide, tetraciclină. Erupția eritemato-pigmentară fixă de pe limbă este produsă îndeosebi de fenolftaleină.

Erupții purpurice. O întreagă serie de medicamente administrate în doze infratoxice pot produce leziuni purpurice de intensitate variată, mergînd pînă la purpura hemoragică la baza căreia stau cel mai adesea alterări ale capilarelor, trombopenie și atingeri hepatice grave. Sînt incriminate ca agenți provocatori: barbituricele, fenilbutazone, irgapirina, aspirina, fenacetina, piramidonul, penicilina, sărurile de aur, citostaticele, sulfamidele, dicumarolul, sărurile de iod, griseofulvina, clortiazina, vitamina B_{12}, anticoncepționalele.

Tulburările de hemostază sînt prezente și variabile, cel mai adesea caracterizate prin fragilitate capilară, cu semnul garoului pozitiv, asociate uneori cu trombopenie, care poate ajunge la 20.000 mm^3, cu timp de sîngerare mult prelungit și absența retractibilității cheagului.

Unele erupții *purpurice* la medicamente fac parte din grupul vascularitelor alergice, în acestea încadrîndu-se purpura eczematidă ce apare la vîrstnici după sulfamide, barbiturice, meprobamat, uneori penicilină etc.

Purpura Henoch-Schönlein ridică la vîrsta adultă suspiciuni de etiologie medicamentoasă.

• *Manifestări buloase iatrogene.* Erupțiile predominent buloase iatrogene sînt destul de rare (după săruri de iod, brom, barbiturice, hidantoin, sulfamide, săruri de arsenic). Unele erupții de acest tip pot simula o maladie buloasă, altele iau aspectul unui eritem polimorf. Acesta din urmă îmbracă forma eritematopapuloasă în cocardă, fie cea de herpes iris, cu localizare simetrică pe extremități , fie un aspect mai exsudativ bulos.

În afara medicamentelor amintite, frecvent se mai pot întîlni ca factori cauzali: antidiabeticele orale, Fenotiazina, Fenilbutazona (care poate da bule hemoragice), Furosemidul (dă bule în special pe extremități) etc. În grupul afecțiunilor buloase iatrogene intră și două sindroame bine individualizate ca entități nosologice și foarte grave: sindromul Stevens-Johnson și sindromul Lyell, considerate ca forme majore foarte grave ale eritemului polimorf, care sînt descrise la capitolul în chestiune.

Vascularite alergice nodulare. După Penicilină, sulfamide, Metiltiouracil, pot apărea, ca reacții adverse, manifestări de tipul vascularitelor alergice polimorfe Gougerot-Ruiter, papulo-nodulare, purpurice, necrotice, cu sediul mai ales pe membre, avînd ca substrat anatomic importante alterații ale vaselor, induse de conflictul Ag-Ac și complement.

Eritem nodos iatrogen. Eritemul nodos indus de medicamente este constituit din nodozități hipodermice, simetrice, pe gambe, mai rar pe antebrațe și apare după medicamente ca: sulfamidele tiazolate, Fenitoin, ioduri, bromuri, salicilați, Penicilină, barbiturice și contraceptive. Nodozitățile apar

Scanned with OKEN Scanner

la 4—10 zile de la începutul tratamentului și se însoțesc de febră 39—40° și de artralgii.

Fotodermatozele iatrogene se prezintă ca erupții limitate la zonele expuse și sînt produse prin interacțiunea unui medicament cu energia luminoasă, pe două căi:

1) Fototoxică cu apariția de arsuri solare intense în urma expunerii, energia luminoasă absorbită de medicament fiind transferată țesuturilor. Agenții care produc aceste reacții au o structură capabilă să absoarbă fotonii și să producă alterări la nivelul componentelor celulare (în acest grup intră Tar-ul și derivații săi, Dioxicilina, Dimetiltetraciclina, acidul nalidixic).

2) Prin mecanism fotoalergic datorită alterării medicamentului sub acțiunea energiei radiante, cu formarea unei haptene cu putere de combinație cu proteinele cutanate realizîndu-se astfel un antigen ce induce fotosensibilizarea.

Fenomenele apar numai la unii indivizi la doze mici de medicamente și recidivează luni de zile după expunerea la lumină chiar dacă medicamentul nu mai este administrat. Medicamente implicate: Fenotiazina, Clorpromazina, Tioridazina, sulfamide hipoglicemiante, Griseofulvina, diureticele tiazide, Izoniazida pot produce erupții de fotosensibilizare și de tip pelagroid iar contraceptivele orale pot declanșa o porfirie cutanată.

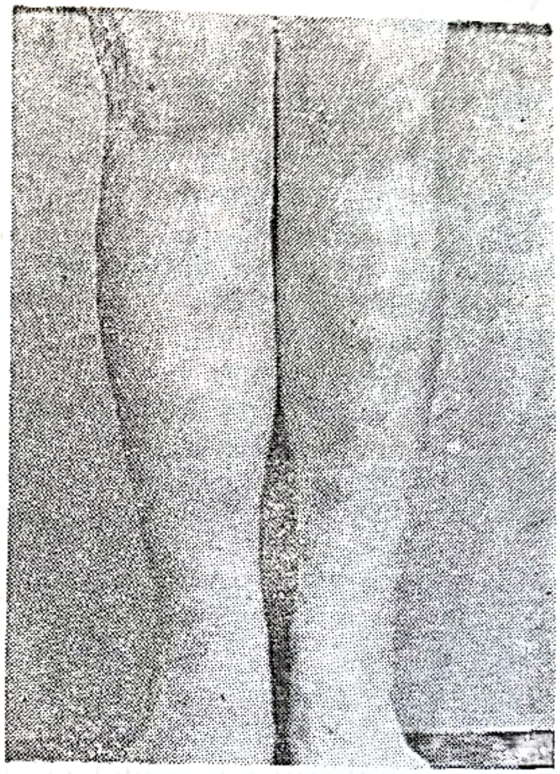


Fig. 7.70. — Eritem nodos iatrogen după sulfamide retard

Reacțiile alergice sistemice. Una din marile și dramaticele urgențe alergologice care pune adesea în primejdie viața pacientului și care impune, prin severitatea sa, un tratament imediat și de cea mai mare răspundere, este reprezentată de *șocul anafilactic.* Anafilaxia este o reacție imunoalergică antigen-anticorp, care duce la eliberarea de mediatori biochimici cu o puternică acțiune farmacologică, răspunzători de simptomatologia în cauză, ce are la bază o insuficiență circulatorie acută sau supraacută. Unii autori (J. Paupe și A. Paupe) arată că șocul anafilactic este mortal în 3—5% din cazuri.

Aceste simptome, uneori atenuate, alteori foarte grave, apar imediat sau la foarte scurt timp după administrarea antigenului.

Șocul anafilactic sau *reacția anafilactică sistemică*, cum este mai precis definit, apare la om după o multitudine de substanțe străine (heteroproteine, polizaharide, medicamente etc.), la care pacientul a fost expus și sensibilizat în prealabil, manifestarea clinică fiind relevată de un nou contact declanșator cu antigenul în cauză.

Medicamentele constituie astăzi cauzele majore ale acestei reacții alergice sistemice, ele fiind în același timp de o mare varietate, în frunte situîn-

du-se Penicilina și derivații săi semisintetici (un șoc anafilactic la 10.000 de subiecți ce primesc Penicilină), alte antibiotice precum Streptomicina, anestezicele locale, substanțele de contrast iodate, derivații Pirazolonului, serurile, vaccinurile, ACTH, enzime ca Alfachimotripsina, vit. B_1, B_{12}.

Alergenii pot să provoace uneori un șoc anafilactic și în cursul testărilor cutanate la subiecți sensibilizați (polenuri, Penicilină etc.) sau în cursul hiposensibilizărilor (la diluații necorespunzătoare). Rare, dar foarte grave, sînt șocurile anafilactice supraacute, adesea mortale, prin înțepături de viespi sau albine.

Aspecte clinice și terapia șocului anafilactic

Șocul anafilactic debutează la om cel mai adesea la cîteva minute, uneori în formele grave chiar după cîteva secunde de la administrarea alergenului. Pot exista, destul de rar însă, și debuturi întîrziate, după una sau mai multe ore de la contactul cu alergenul în chestiune. În afara marii rapidități a instalării sale, o altă caracteristică a șocului anafilactic foarte grav, supraacut, o constituie brutalitatea instalării simptomelor cu un tablou clinic polimorf și zgomotos, cu apariția rapidă a colapsului vascular însoțit de alterarea sau de pierderea cunoștinței, senzația de moarte iminentă. Nu rareori reacțiile anafilactice sînt precedate de unele manifestări mai discrete prodromale, așa zise simptome de alarmă, care pot atrage atenția medicului avertizat. Printre aceste simptome citățm: senzația subită de căldură cefalică, eritem al feței și porțiunii superioare a trunchiului, stare de rău și anxietate, dificultatea în respirație, cu senzație de constricție toracică, prurit al palmelor, plantelor și organelor genitale, urticarie generalizată. Dacă evoluția spre instalarea fazei avansate a șocului n-a fost jugulată, simptomele de alarmă amintite se amplifică rapid. Se asociază astfel la foarte scurt timp angioedem cu edem laringean, răgușeală, dispnee, stridor, hipotensiune și chiar prăbușirea tensiunii arteriale, trăsătură constantă a șocului anafilactic.

La nivelul aparatului respirator, bronhospasmul determină o tuse paroxistică, tiraj, senzație de constricție în gît, jenă respiratorie gravă, ortopnee cu respirație rapidă superficială. Dacă bronhospasmul este sever, se poate ca ascultarea să nu permită înregistrarea vreunui zgomot de respirație.

Printre simptomele digestive citățm: vomă, crampe abdominale asemănătoare uneori cu durerile menstruale sau cu cele de travaliu, diaree, care uneori poate fi sanguinolentă. Bolnavul mai prezintă senzație urgentă de defecație sau de urinare, urmată de incontinența urinii și a materiilor fecale.

Gravitatea reacției anafilactice este strîns legată de colapsul vascular, care apare fie secundar tulburărilor respiratorii, digestive și cutanate, fie ca un fenomen primitiv.

În condițiile instalării colapsului vascular, evoluția șocului anafilactic depinde de intensitatea vasodilatației generalizate, care declanșează o cădere a tensiunii arteriale. Aceasta este agravată de fuga extravasculară a lichidului plasmatic, consecutivă creșterii permeabilității vaselor. Debitul cardiac diminuă, masa sanguină se reduce și, de aici, agravarea progresivă a colapsului cardiovascular, cu scăderea importantă a tensiunii arteriale. Pulsul devine foarte rapid, slab, filiform, neregulat. Modificările cardiovasculare pot simula o afecțiune primitivă cardiacă.

Scanned with OKEN Scanner

În funcție de constituția bolnavului, reacția anafilactică este dominată de manifestări la nivelul unui organ sau sistem de organe. Deobicei predomină manifestările cardiovasculare, cu scăderea importantă și durabilă a tensiunii arteriale, tendința la lipotimie și sincopă, pînă la colaps cu prăbușirea tensiunii arteriale la zero.

La atopici, cu teren astmatic, apare pe primul plan tabloul respirator cu crize bronhospastice ce se asociază cu fenomene cardiovasculare concomitente.

Reacția anafilactică se poate asocia cu manifestări digestive (vărsături, diaree) sau cutanate (urticarie extensivă și angioedem).

Uneori se pot întîlni și forme clinice în care predomină manifestările neuropsihice (cefalee, comă, convulsii, edem cerebral, delir, psihoză).

În ce privește evoluția șocului anafilactic, aceasta este în general foarte scurtă, putînd merge foarte rapid spre exitus. Foarte adesea, însă, după depășirea momentului critic, această reacție sfîrșește prin regresie foarte accelerată și restabilirea completă în strînsă corelație cu promptitudinea și eficacitatea terapiei de urgență, salvatoare în cele mai multe situații.

Sînt și cazuri de reacții anafilactice foarte grave, care trebuie tratate intensiv, sub directa supraveghere a unui serviciu de reanimare, timp de mai multe zile, pentru jugularea stării de șoc, pentru punerea bolnavului în afara oricărui pericol.

Terapia șocului anafilactic se va axa pe următoarele mari obiective terapeutice:

— combaterea și corectarea hipotensiunii și colapsului vascular de natură histaminică prin creșterea de urgență a tonusului fibrelor netede, diminuarea permeabilității vasculare și prin refacerea volemiei;

— combaterea insuficienței respiratorii acute provocate de edemul glotic și spasmul bronhiolar;

— asigurarea oxigenării prin intubația orotraheală și respirație cu presiune intermitent pozitivă pentru a combate apariția edemului pulmonar acut, anoxia și intoxicația endogenă.

În funcție de factorii patologici ce pot interveni în evoluția progresivă și gravă a stării anafilactice, această terapie se poate subîmpărți în trei stadii:

I. Terapia imediată, care se inițiază la pacienții cu semne precoce de anafilaxie.

II. Terapie susținută, de întreținere, care se efectuează pacienților ce n-au răspuns la terapia imediată.

III. Terapia complicațiilor.

Înainte de a descrie terapia adaptată fiecărui stadiu evolutiv al bolii, am vrea să amintim că atît înainte cît și imediat după ce s-au luat primele măsuri medicale de urgență, trebuie efectuat un control medical permanent și atent asupra funcțiilor vitale: respirație, circulație (puls, tensiune arterială)

Stadiul I — Terapia imediată. Toți pacienții cu semne incipiente de anafilaxie necesită și beneficiază de terapia administrată imediat. Instaurarea ei promptă poate preveni situațiile care cer un tratament susținut de întreținerea sau terapia complicațiilor tardive.

Se iau rapid următoarele măsuri:

1. Dacă antigenul a fost administrat prin injectare subcutanată sau i.m. la o extremitate se aplică rapid, proximal (deasupra locului unde s-a

Scanned with OKEN Scanner

făcut injecția) un garou, pentru a împiedica întoarcerea venoasă. Garoul poate fi ridicat cînd reacția pare să fie stăpînită sau este ridicat temporar, regulat, din 15 în 15 minute.

2. În această etapă, adrenalina este medicamentul de elecție. Urgent se administrează 0,4—0,5 ml. dintr-o soluție de adrenalină 1‰, subcutanat sau i.m., în braț, regiunea respectivă fiind masată. Ulterior, se pot administra subcutanat 1—2 fiole efedrină a 20 mg. La mare necesitate în formele supraacute se administrează i.v. 0,1—0,2 ml. din soluția de adrenalină 1‰ în ser fiziologic, lent, timp de cîteva minute (administrarea i.v. rapidă expune la tulburări de ritm) injecție care se poate repeta dacă este cazul. Dar această cale este adesea imposibilă datorită colapsului venos. Se poate atunci utiliza calea sublinguală, unde o importantă vascularizație asigură resorbția rapidă. Dacă gura este greu de deschis în caz de convulsie sau în forme puțin mai dramatice trebuie să recurgem la injecții i.m. în deltoid, în doze ce variază între 0,5—1 mg. Injecția de adrenalină trebuie repetată după 20 de minute dacă reîntoarcerea la normal a presiunii arteriale nu este stabilă. Cînd șocul anafilactic survine în spital cea mai bună tehnică este perfuzia venoasă lentă în soluție glucozată conținînd 0,25 mg. adrenalină, reglată în funcție de puls și presiune arterială și reînnoită la nevoie. Singura contraindicație de folosire a adrenalinei o reprezintă existența unei cardiopatii ischemice unde există riscul unei aritmii ventriculare. În asemenea situație este preferabilă utilizarea noradrenalinei în doză de 1—3 fiole de 5 mg. pe cale i.m. sau în perfuzie lentă. Acțiunea sa alfa-adrenergică luptă contra vasodilatației fără efect inotrop pozitiv asupra miocardului.

Beta-adrenergicele, precum terbutolinul sau solbutamolul, nu se folosesc decît în bronhospasm rezistent la adrenalină sub formă de aerosoli sau s.c. În caz de edem laringian, în grad mai mic pot fi utile pulverizații locale cu adrenalină.

Oprirea cardiacă necesită masajul cardiac extern și dacă adrenalina administrată sublingual sau i.m. nu a fost rapid eficace este justificată injectarea sa intracardiacă, deși mai dificil de practicat.

Dacă este posibil și se apreciază ca util, se poate injecta 0,1—0,3 ml. din soluția de adrenalină 1‰, în același loc unde a fost injectat în prealabil și antigenul, în scopul reducerii absorbției acestuia.

3. Bolnavul se instalează în decubit dorsal, cu extremitățile inferioare ridicate (poziția Trendelenburg). Se asigură reîncălzirea moderată prin menținerea lui într-o cameră corespunzătoare (22°—25°) și învelirea cu pături și cearceafuri calde, eventual prin plasarea de sticle cu apă caldă la nivelul regiunilor axilare, plantare, inghinale și pe hipocondrul drept.

Această atitudine este recomandată numai în situația în care bolnavul prezintă extremități reci. Dacă el este într-o stare de hipotensiune arterială „caldă", încălzirea trebuie evitată, deoarece accentuează vasoplegia periferică.

4. Asigurarea oxigenoterapiei prin sondă nazală pentru atenuarea anoxiei, consecință imediată și deseori nefastă a colapsului.

După ce s-au luat primele măsuri, se exercită un control medical atent și continuu, cercetîndu-se pulsul, tensiunea arterială, respirația. Apariția unei hipotensiuni, de origine centrală sau de origine periferică, este un semn de alarmă. Aceeași semnificație o are și perturbarea respiratorie prin edem laringean, prin bronhospasm sau prin ambele mecanisme.

Scanned with OKEN Scanner

Edemul căilor respiratorii superioare accentuează hipoxemia și hipercapnia, care duc la creșterea excitabilității miocardului, favorizînd apariția fibrilației ventriculare, care se poate termina prin exitus. Aceasta face cu atît mai necesară oxigenoterapia (4—6 litri/minut), administrată prin mască și, cînd este necesar, chiar prin sondă endotraheală (necesită o trusă de intubație orotraheală). Drenajul postural sau aspirația mucozităților este deseori necesară pentru o oxigenoterapie eficace. La copii, este necesară aspirația prealabilă a conținutului gastric, întrucît vărsăturile care însoțesc de obicei anafilaxia la această vîrstă pot provoca adesea o pneumopatie de aspirație (sindromul Mendelsohn).

5. Autori dintre cei mai autorizați indică, atunci cînd nu se obține un răspuns rapid la adrenalină, administrarea unui antihistaminic i.v., de ex. Benadryl 60—80 mg., lent, timp de 3 minute (2—5 mg. doza maximă/kilocorp/24 ore), Prometazin sau Romergan 100—150 mg. (2—3 fiole). În reacțiile mai blînde se administrează ca adjuvant un antihistaminic oral: Clorfenoxamină, Tavegyl, Fenistil etc. Această terapie este considerată însă de importanță secundară, adrenalina fiind principalul element terapeutic la apariția primelor semne de șoc anafilactic.

Ca dotare, pentru această primă etapă, este strict necesară următoarea trusă de urgență: un garou, seringi de 1 și 5 ml.; rezervor și mască de oxigen și la nevoie, trusă de inhalație orotraheală; adrenalină sol. 1‰; Benadryl fiole a 50 mg./ml. sau fiole de Romergan, pentru reacțiile mai blînde, antihistaminice în comprimate (clorfenoxamină, Tavegyl etc.)

Stadiul II — Terapia susținută de întreținere. Dacă pacientul nu răspunde la terapia descrisă mai sus sau intră din primul moment în stare foarte gravă de șoc, cu hipotensiune foarte marcată și colaps vascular, se instalează imediat o perfuzie i.v. cu soluții macromoleculare: soluții de dextran (Dextran, Macrodex, Rheomacrodex) sau soluții de gelatină (Plasmagel etc.). Perfuzia poate fi completată cu soluții de glucoză 10—20%, soluție de albumină 5%. Administrarea în perfuzie a acestor soluții are ca scop refacerea volumului plasmatic și menținerea tensiunii arteriale. Măsurarea regulată a tensiunii arteriale și urmărirea diurezei orare prin sondaj vezical sînt folosite ca indicatori de eficiență a perfuziilor. În legătură cu diureza orară, subliniem că scăderea debitului urinar este în primul rînd o indicație a hipovolemiei.

În situația în care pulsul arterial nu se percepe, iar tensiunea arterială nu se poate măsura sau se menține la valori foarte scăzute, se adaugă 1—2 fiole de noradrenalină în perfuzia de glucoză 5% la un flacon de 500 ml., care are ca efect stimularea alfa-receptorilor adrenergici și respectiv, creșterea tensiunii arteriale. Ritmul de administrare a perfuziilor cu noradrenalină se reglează în funcție de tensiunea arterială, care se măsoară cît mai des, la intervale de maximum 5 minute.

În alergologie, noradrenalina se utilizează doar în șocul anafilactic grav, în colapsul vascular, pentru efectele sale vaso-constrictoare mai intense și mai de durată decît cele ale adrenalinei. De obicei, noradrenalina se administrează în perfuzii lente, fiind adăugată la un înlocuitor de masă sanguină sau înglobată în soluție izotonică clorurată de 9‰ sau soluție glucozată 5%. Debitul de perfuzie este reglat în funcție de reactivitatea bolnavului și de efectele urmărite.

Pentru început se recomandă 2—3 fiole de noradrenalină 2‰ în 500 ml. sol. glucozată 5% cu un debit al perfuziei de 20 picături/minut. În caz de eșec,

Scanned with OKEN Scanner

perfuzia poate fi repetată cu 4—5 ml. noradrenalină, cu accelerarea ritmului de perfuzie de la 20 picături la 30—40—50 picături/minut.

Pentru restabilirea permeabilității bronșice, se folosește cu succes aminofilina, un foarte bun bronhodilatator.

Corticosteroizii. Dat fiind faptul că efectul hormonilor steroizi se manifestă după mai multe ore de la administrare, sînt mai puțin indicați în etapa inițială, imediată. În această etapă, corticoizii reprezintă numai un tratament suplimentar, de sprijin, al terapiei de elecție (adrenalină), pe care corticosteroizii nu o pot înlocui sau suplini.

Corticosteroizii sînt cu precădere indicați în manifestările anafilaxiei umane mai tardive, fiind foarte utili pentru a preveni anafilaxia prelungită, în timpul fazei de revenire.

Mecanismul lor de acțiune este antiinflamator, antiexsudativ, avînd și un efect hipertensiv prin creșterea sensibilității fibrelor musculare netede ale vaselor pentru catecolamine.

Pentru a fi utili în șocurile anafilactice grave, corticosteroizii trebuie administrați i.v. sau în perfuzie lentă în soluție glucozată 5%, de exemplu sub formă de Hemisuccinat de prednisolon 100 mg—400 mg./500 mg/24 ore și chiar 1 g/24 ore. Perfuzia se poate repeta, în funcție de necesități, la 5—6 ore.

În cazurile de șoc anafilactic provocat de penicilină și care sînt de altfel și cele mai frecvente și mai grave, se poate utiliza penicilinaza sau neutropenul.

În etapa a II-a a terapiei de susținere, sînt necesare următoarele:

— Perfuzoare i.v., ace i.v.
— Laringoscop.
— Aparatură pentru restabilirea libertății căilor respiratorii superioare și sonde de diverse mărimi pentru intubații endotraheale.
— Trusă pentru crico- și traheotomie.
— Aparat de aspirație.
— Soluție de aminofilină (injectabilă) 25 mg./ml.
— Hidrocortizon hemisuccinat sau echivalent (Solucortyl) fiole.
— Soluție glucozată 5%, 4—5 flacoane a 500 ml.
— Noradrenalină 1‰, 4—5 fiole.

Stadiul III — Terapia complicațiilor reacției anafilactice.

Complicațiile tardive ale reacției anafilactice comportă obstrucția căilor respiratorii, aritmiile cardiace, hipoxia și acidoza metabolică. Pentru tratamentul acestor manifestări ale anafilaxiei prelungite, este necesară internarea pacientului într-un serviciu de terapie intensivă al unei unități spitalicești, serviciu care trebuie să aibă atașat un laborator adecvat investigațiilor necesare urmăririi unor asemenea bolnavi.

Considerații privind diagnosticul etiologic și prevenirea șocului anafilactic. Se cunoaște că pentru toate manifestările alergice, eliminarea antigenilor cauzali reprezintă terapia cea mai eficace. Cu atît mai mult pentru bolnavii ce au prezentat o reacție anafilactică, prevenirea repetării unei manifestări, adesea atît de gravă, este strîns legată de eliminarea oricărui contact al pacientului cu agenții declanșatori.

Eliminarea unui aliment cunoscut ca alergen este ușoară. Evitarea înțepăturilor de insecte este însă mai greu de realizat, și nu se poate face decît printr-o serie de măsuri generale.

Scanned with OKEN Scanner

În ce privește eliminarea antigenilor iatrogeni, fapt deosebit de important în prevenirea reacțiilor anafilactice, aceasta este în primul rînd legată de depistarea agenților etiologici printr-o anamneză atentă, strîns coroborată cu testele cutanate, și cu alte probe de laborator in vitro.

Diagnosticul etiologic al șocului anafilactic. Cel mai mare aport în diagnosticul etiologic al reacției anafilactice îl are anamneza, ancheta etiologică, minuțioasă, care poate preciza de multe ori și singură reactogenul sau reactogenii cu rol etiologic determinant.

Testele cutanate și alte probe de laborator. Se consideră că testările cutanate trebuie practicate cu multă prudență la pacienții cu antecedente alergice la o anumită substanță sau cînd se testează o substanță despre care se știe că poate determina frecvent reacția anafilactică. Aceste aspecte trebuie luate în considerație mai ales la atopici, indivizi cu o mare predispoziție la sensibilizări umorale de tip anafilactic.

Este indicat ca mai întîi să se practice testul prin scarificație, urmat apoi de IDR, aceasta din urmă putînd declanșa uneori o reacție de sistem, dacă este utilizată de la început. Reacții grave, chiar letale, sînt posibile și la testul prin scarificație, deși ele sînt rare (penicilină).

În ce privește IDR, se va începe cu diluții mari de antigen. Pe de altă parte, medicul să fie pregătit să ia măsurile de urgență cuvenite, la apariția reacțiilor alergice grave.

O atenție deosebită merită discutarea valorii testelor cutanate la penicilină, cunoscut fiind faptul că acest antibiotic este alergenul cel mai frecvent incriminat în apariția reacțiilor anafilactice. De Weck pledează pentru folosirea ca reactiv a penicilloil polylysinei (PPL), determinantul major și mixtura determinantului antigenic minor (MDM), arătînd că metoda dă indicații superioare, comparativ cu folosirea izolată a anamnezei, și nu prezintă pericole, dacă se practică de cadre cu experiență.

Măsuri generale pentru scăderea incidenței anafilaxiei de natură iatrogenă

În acțiunea de prevenire a reacției anafilactice, trebuie să se aibă în vedere două categorii de candidați la șoc:

— prima categorie este formată din alergici cunoscuți, la care trebuie luat în considerare complexul de factori de risc discutați, iar a doua categorie este aceea a persoanelor sănătoase, din care se pot recruta noi alergici.

Pentru evitarea sau reducerea accidentelor anafilactice la indivizi cu antecedente alergice, sînt de dorit următoarele:

— notarea obligatorie în fișa de policlinică sau în foaia de observație de spital a antecedentelor alergice, inclusiv a sensibilizărilor la unele medicamente; bolnavii care au prezentat o reacție anafilactică, cei care au o sensibilizare bine stabilită la o substanță, trebuie să semnaleze imediat medicului acest fapt, în cazul unei consultații sau internări;

— mult mai bine este, după părerea unor autori, ca acești bolnavi să poarte un colier sau o brățară pe care să fie consemnate aceste sensibilizări și substanțele în cauză;

— s-a preconizat includerea în buletinul de identitate al acestor persoane a unei fișe cu specificarea antigenilor cauzali;

— perfecționarea și extinderea metodelor de diagnostic alergologic in vitro;

Scanned with OKEN Scanner

— obligativitatea prescrierii și avizării administrării oricărui medicament la alergici de către medic; nu trebuie dat nici un medicament fără o indicație medicală precisă;

— la persoanele alergice este obligatoriu ca medicamentul dovedit alergizant să fie înlocuit cu un altul, cu structura chimică diferită de aceea a celui nociv;

— dacă este posibil, medicamentul se va administra pe cale orală și nu pe cale parenterală;

— după injectarea unui extract cu potențial alergizant, pacientul trebuie obligatoriu reținut și supravegheat în cabinetul medical 15—20 minute, astfel încît, la nevoie, terapia de urgență să poată fi instaurată la primele simptome. Reacția anafilactică putînd apărea pe neașteptate, în ciuda precauțiilor luate, o terapie promptă, va ameliora prognosticul și evoluția reacției. În acest sens, trebuie reamintit că nici un medic nu-și poate permite administrarea unui medicament ce poate induce o reacție anafilactică, fără ca să aibă la îndemînă o trusă de urgență.

În ce privește prevenirea alergiei medicamentoase, la indivizi indemni de orice sensibilizare sînt necesare informarea sistematică a populației asupra pericolului polipragmazei, înlăturarea consumului abuziv și nerațional de medicamente prin prescrierea judicioasă a medicamentelor de către personalul medical, evitarea mediului profesional alergizant etc.

7.3.12.5. AFECȚIUNI AUTOIMUNE INDUSE DE MEDICAMENTE

Lupus eritematos iatrogen. Se manifestă fie sub formă clinică, care interesează numai pielea, fie ca un sindrom sistemic ce atinge atît organul cutanat cît și viscerale cu prezența unor importante modificări imunologice.

Forma cutanată pură este o reacție de fotosensibilitate, de tip lucită, indusă de medicamente, ce îmbracă aspectul unui lupus eritematos cutanat localizat.

Forma cutaneo-viscerală (L.E.S.-like sau pseudo-L.E.S.) poate apărea după numeroase medicamente și anume: Hidralazină, D-penicilamină, Procainamidă, Penicilină, Izoniazidă, Streptomicină, sulfamidele antidiabetice, Griseofulvina, Hidantoină, Practolol (Eraldin), tonice vasculare. Erupția apare, de cele mai multe ori, după expunerea intensivă la soare, îndeosebi pe părțile descoperite, dar nu exclusiv numai pe aceste zone. Leziunile acute pot dobîndi un aspect inflamator hemoragic concomitent putînd apare pleurite, pericardite, miocardite, artralgii, mialgii.

Forma cutaneo-viscerală se poate asocia cu modificări biologice (prezența de celule L.E., autoanticorpi fluorescenți anti-ADN, hipergamaglobulinemie etc.).

Existența autoanticorpilor antimitocondriali pledează însă în favoarea unei inducții iatrogene; de asemenea, în această formă complementul seric este normal sau crescut.

Periarterita nodoasă. Este posibil ca unele medicamente să evidențieze clinic o pericardită nodoasă existentă dinainte, într-un stadiu latent sau să agraveze o formă clinică manifestă printr-un efect direct asupra vaselor sau printr-un mecanism imunologic ce favorizează apariția manifestărilor clinice.

Scanned with OKEN Scanner

Pemfigus iatrogen. În 1969, Degos a descris primul caz de pemfigus după penicilamină. Ulterior s-au comunicat alte 5 cazuri de pemfigus provocate de Penicilamină, apoi altele induse de Piritinol (Encefabol), de Rifadin, de sulfamide, de Fenilbutazonă etc. Aproape toate cazurile de pemfigus iatrogen prezintă cîteva caractere particulare. Pe plan clinic se manifestă sub forma superficială de pemfigus foliaceu sau de tip seboreic.

Histopatologic, procesul de acantoliză are loc în straturile superficiale ale epidermului și deseori se constată o eozinofilie tisulară nu numai în derm dar și în epiderm, realizînd uneori o imagine de spongioză cu eozinofilie. Imunofluorescența impune, pînă la urmă, diagnosticul unui veritabil pemfigus, demonstrînd prezența de autoanticorpi anti-ICS (substanță intercelulară) atît la examenul direct sub forma unui reticul fluorescent pe o secțiune fină din epidermul lezat cît și la imunofluorescența indirectă de măsurare a autoanticorpilor anti-ICS circulanți.

Manifestările în chestiune sînt, adesea, reversibile. Astăzi este obligatorie anchetarea bolnavilor de pemfigus privind o eventuală alergie medicamentoasă.

Pemfigoidul bulos și dermatita herpetiformă iatrogenă. Marghescu, în 1980, a descris două cazuri de leziuni buloase de tipul pemfigoidului bulos și al dermatitei herpetiforme, apărute la doi copii cu crize de epilepsie, cărora li s-a administrat primidonă. Erupțiile buloase la primidonă erau cunoscute, unele avînd aspecte grave de tipul sindromului Lyell sau al sindromului Stevens-Johnson. În cele două cazuri, autorul arată că atît clinic, histologic cît și imunologic, manifestările aveau caracterul pemfigoidului bulos și al dermatitei herpetiforme Dühring-Brocq.

Toate dermatozele autoalergice după medicamente au două trăsături comune: — afecțiunea respectivă nu se manifestă decît după tratament prelungit cu medicamentul incriminat; — vindecarea manifestării în chestiune nu se face decît după eliminarea medicamentului inductor al reacției. Recidive pot apare însă și după luni de zile de la schimbarea tratamentului.

7.3.13. MANIFESTĂRI IATROGENE NEALERGICE

Erupții pigmentare. Unele dintre aceste erupții sînt melanice, hipercromice și se observă după antimalarice, pe față, pe mucoasa buzelor, pe obraji. Anticoncepționalele, tioridazina, clorpromazina pot duce la pigmentații de tip cloasma. Arsenicalele, și în special licoarea Fowler, administrate în cure prelungite pot provoca melanodermii punctate, mai ales pe trunchi. Sulfamidele, fenotiazinele produc erupții pigmentare difuze pe părțile descoperite, în patogenia cărora intervin și radiațiile solare. Pete hipocrome produce hidrochinona în aplicații locale, această proprietate a sa folosindu-se în tratarea unor melanoze. Clorochina, folosită în terapia lupusului eritematos, poate produce albirea părului. Bismutul produce pigmentații bucale, de culoarea ardeziei. Citostaticele pot da hiperpigmentații ale pielii și unghiilor în special bleomicina, busulfanul, dactinomicina, 5-fluorouracil, ciclofosfamida.

Erupțiile lichen plan-like. După preparate de aur, arsenic, antipaludice albe, tiazide, pot apărea erupții papuloase, turtite, liliachii, pruriginoase, care simulează îndeaproape un lichen plan (lichen plan iatrogen).

Scanned with OKEN Scanner

Leziuni psoriaziforme, exfoliative, hipercheratozice etc. Medicamentele cardio-vasculare beta-blocante pot induce o serie de reacții adverse cutanate. În acest grup de medicamente intră: Propanolonul (Inderal), Practolol (Eraldin), Oxyprenolul (Trasicor) etc. Ca manifestări la aceste medicamente s-au descris: erupții psoriaziforme, xerodermie, xeroftalmie, hipercheratoze palmo-plantare, prurit, exanteme lichenoide, necroze cutanate periferice.

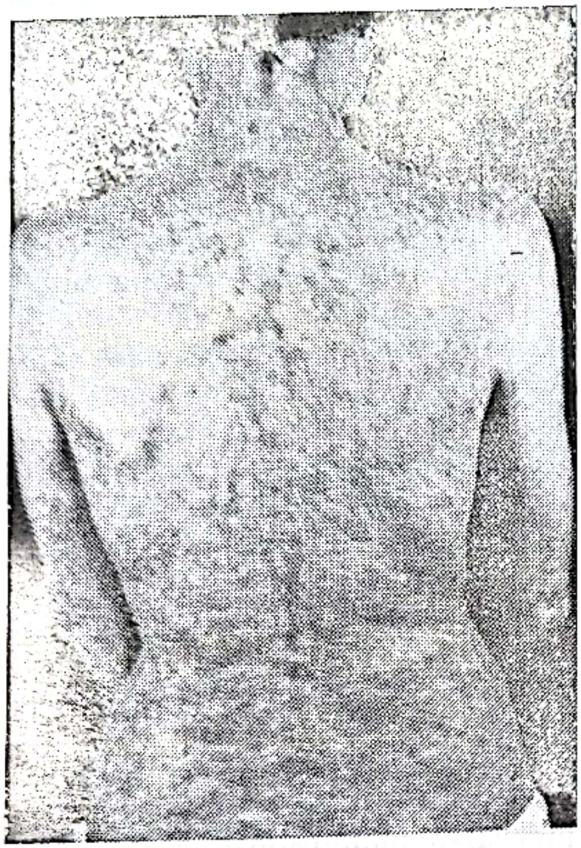


Fig. 7.71. — Lichen plan-like postauric

Reacțiile cutanate la sărurile de aur. O statistică pe 7 000 de cazuri arată o frecvență crescută de 35% reacții adverse la sărurile de aur. Ceq mai serioasă erupție este dermatita exfoliativă care poate fi fatală. Cea mai frecventă manifestare este lichenul plan auric (30%). La 10% din cazuri erupția cutanată este de tipul pitiriazisului rozat. La erupția cutanată se asociază eozinofilie, proteinemie, senzația de gust metalic. Pruritul este frecvent (fig. 7.71).

Erupții acneiforme, sînt produse de o serie de medicamente (sărurile de brom, de iod) care se elimină prin foliculi pilosebacei (acneea halogenică). Erupții acneiforme mai apar după corticoizi și ACTH, după hormoni androgeni (testosteron), după progesteron, după vit. B_{12}, vit. B_6, vit. B_2, sau după aplicații locale de gudroane sau iritații cu hexaclorbenzen. Erupția acneiformă postterapeutică se deosebește de acneea vulgară prin apariția bruscă, uniformitatea leziunilor, absența seboreei, vîrsta pacienților (adulți) (fig. 7.72).

Manifestări de tip vegetant. Sărurile de brom și de iod, administrate timp îndelungat sub diverse forme, pot provoca leziuni cu aspect vegetant, pseudotumoral, formațiuni proeminente, cu suprafața neregulată, exulcerată, acoperită de cruste.

Striuri atrofice, vergeturi, telangiectazii. Striuri atrofice, transversale, paralele, simetrice, cu sediul mai ales pe membre și abdomen, asemănătoare celor din sarcină, se pot produce după corticoterapie prelungită, prin acțiunea catabolică a medicamentului în chestiune asupra fibrelor conjunctivo-elastice.

O formă interesantă de atrofie este lipodistrofia insulinică ce se întîlnește pe fese și coapse, aproape exclusiv la femei diabetice, cînd injecțiile se repetă în același loc. Leziunile au aspectul unor plăci cu diametrul de 1 cm pînă la un pod de palmă, cu piele atrofică, deprimată, cu țesutul celular subcutanat dispărut și prezintă o zonă hipertrofică la periferie. Ca mecanism patogenic, se crede că ar interveni o enzimă lipolitică, cu alterarea metabolismului. Unii autori au găsit modificări histologice asemănătoare fenomenului Arthus.

Scanned with OKEN Scanner

Cangrena postmedicamentoasă. Unele medicamente precum ergotina, secara cornută și în special adrenalina, pot provoca cangrena postmedicamentoasă.

Reopirina, bismutul etc. pot să dea după administrarea lor *dermatita livedoidă și cangrenoasă.* Dat fiind gravitatea acestei manifestări iatrogene, vom insista mai mult asupra sa.

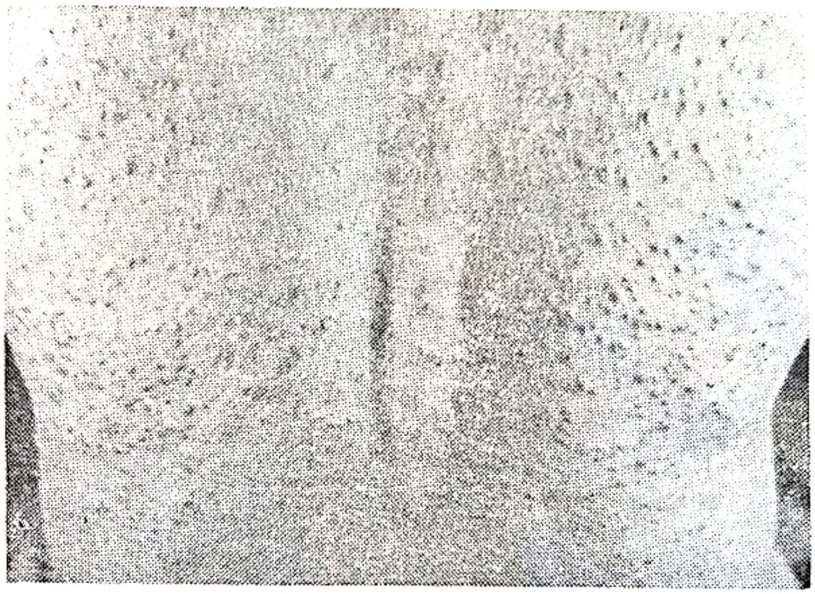


Fig. 7.72. — Acnee cortizonică

Dermatita livedoidă și cangrenoasă, accident postterapeutic ce a fost descris pentru prima dată de Prof. St. Gh. Nicolau, este un sindrom de ischemie și tromboză acută, localizată în țesutul injectat datorită pătrunderii accidentale a unui medicament uleios, în suspensie sau chiar în soluție apoasă, dar cu un efect iritativ și toxic asupra peretelui vascular.

Sindromul Nicolau a fost descris inițial ca fiind produs prin injectarea de săruri de bismut sau mercur, ca accident al medicației antisifilitice din trecut.

Recent, acest sindrom a revenit în actualitate; fiind semnalate astfel de accidente chiar foarte grave, după injectarea mai multor medicamente de uz curent (penicilina uleioasă, benzatin-penicilina, cloramfenicolul, alte antibiotice).

În clinică au fost internate cîteva cazuri apărute după injectarea de preparate ce conțin fenilbutazonă (Reopirin, Tomanol) în care substanța se află în soluție apoasă, fenomenul neputîndu-se produce decît printr-o endovascularită chimică urmată de tromboză arterială.

Tabloul clinic al reacției adverse începe din clipa injectării intraarteriale a medicamentului, manifestîndu-se prin dureri vii, brusc instalate, care iradiază în zonele învecinate, cu impotență funcțională a membrului afectat.

Durerile se amplifică progresiv și sînt urmate de o tumefacție locală, de coloratie roșie-violacee, ce ia apoi un aspect livedoid și marmorat, pe alocuri purpurice, cu contur geografic, ca după cîteva zile să urmeze apariția de echimoze, sfacelare, necroză și escara țesuturilor subcutanate, în cazurile mai severe (fig. 7.73 și 7.74).

Scanned with OKEN Scanner

Tratamentul constă în infiltrații locale și lombare cu xilină, cu hidrocortizon acetat, în perfuzii lente cu vasodilatatoare și antitrombotice, corticoizi pe cale generală. Bolnavii trebuie spitalizați și supravegheați atent.

Profilaxia trebuie să aibă în vedere și posibilitatea apariției unui asemenea accident după injecții i.m. a medicamentelor amintite, pentru care

Fig. 7.73. — Dermită livedoidă și gangrenoasă postbismutică

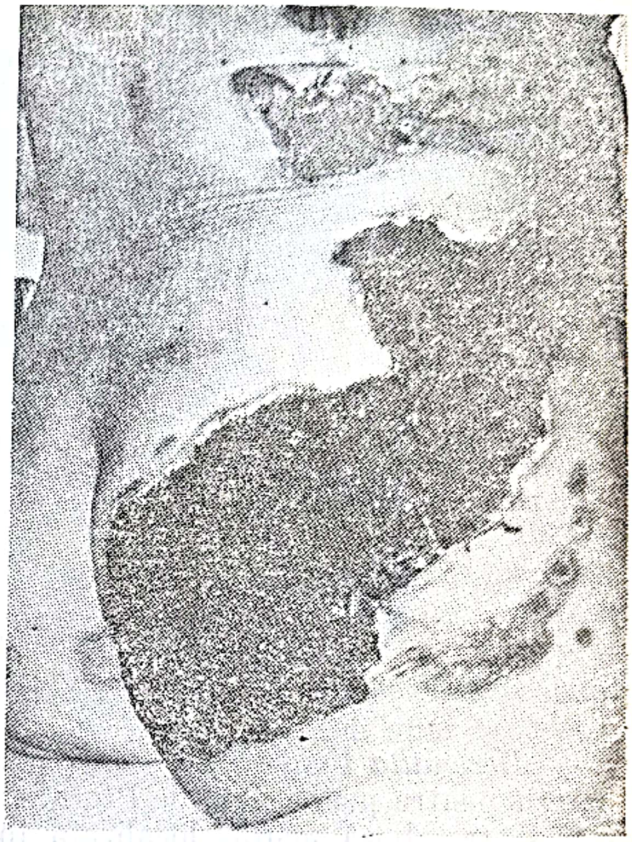


Fig. 7.74. — Dermită gangrenoasă după Reopirin

fapt aceste medicamente nu trebuie administrate i.m. decît în caz de absolută necesitate, injecțiile trebuie făcute lent, asigurată aspirația înainte de injectare și oprirea injectării la cea mai mică reacție dureroasă și desigur măsurile terapeutice curente în caz de accident.

Mai amintim leziunile cu caracter necrotic-cangrenos pe care le dau nu rareori preparatele topice pe bază de dequalin în special la nivelul mucoaselor (Decaderm etc.).

Modificările părului, unghiilor, dinților. După tranchilizante, anticoncepționalele, anorexice folosite în cure de slăbire la femei, se observă căderea părului. Progesteronul, androgenii și mai ales citostaticele, provoacă o alopecie difuză. Tetraciclina, triparanolul, clorochinul, pot provoca decolorarea părului. Tetraciclina, antipaludicele, mercurul, pot pigmenta unghiile sau induce chiar onicoliza.

Tetraciclina mai poate induce modificări de colorație a dinților, în brun sau galben, anomalie ce se observă și la sugari, cînd mama a fost tratată cu acest antibiotic după luna a IV-a de sarcină.

Efectul teratogen al medicamentelor. Produsul de concepție este foarte vulnerabil între 30—45 zile după ultima perioadă menstruală a mamei.

Scanned with OKEN Scanner

Practic, cele mai multe medicamente pot avea în această perioadă un efect teratogen. Agenții citotoxici prezintă cel mai mare risc. Deasemenea, sulfamidele hipoglicemiante, unele hipocolesterolemice (triparanolul), tetraciclina, fenilbutazona, acidul nicotinic, pot avea efecte de același gen. Anticoagulanții cumarinici pot provoca hemoragii la făt și chiar moartea. Mai tîrziu, în timpul perioadei de alăptare, chinina luată de mamă poate produce trombocitopenie la nou-născut. Hormoni ca progesteronul au efect virilizant; efecte nocive au, de asemenea vit. K, bromura de hexametoniu. Ihtioza, afecțiune congenitală, poate fi uneori datorită unui efect displazic medicamentos. Ocronoza, afecțiune ereditară, poate fi provocată sau simulată de unele medicamente (rezorcină, quinacrină). Această afecțiune se datorează unui viciu în metabolismul dihidroxifenilalaninei, care se oprește la elaborarea de acid homogentizinic, colorînd pielea și mucoasele. Podofilina poate da efecte teratogene dacă este folosită la gravide.

Diagnosticul etiopatologic al reacțiilor medicamentoase. Marea majoritate a reacțiilor adverse la medicamente sînt de natură alergică. Diagnosticul lor etiologic se bazează în primul rînd pe interogatoriu, care trebuie să fie riguros, amănunțit și efectuat cu ingeniozitate. Trebuie să se țină seama că o reacție alergică la un medicament este imposibilă dacă bolnavul nu a primit medicamentul timp de 7—10 zile mai înainte sau dacă el nu a fost sensibilizat în urma unei expuneri anterioare, la același medicament sau o substanță chimică înrudită.

Pentru a completa datele dobîndite prin interogatoriu și pentru a le confirma, ne stau la dispoziție un mănunchi de metode și tehnici investigative.

În ce privește testul de provocare, de supresiune și reintroducere, acesta nu este aplicabil, de obicei, decît pentru substanțe anodine. Această probă poate fi utilă, uneori, dar poate deveni și foarte periculoasă, alteori. Se cunosc astfel reacții fatale și la testarea la penicilină etc.

Testarea la pacienți cu anumite reacții, cum ar fi erupția fixă, manifestări care nu sînt potențial fatale, poate fi justificată. Folosirea acestei probe însă la pacienții cu reacții de tip anafilactic sau discrazii sanguine, este rareori recomandabilă. Testele cutanate își păstrează importanța în raport cu datele furnizate de anamneză, ele completînd noțiunile dobîndite prin interogatoriu. Aceste teste sînt însă adesea decepționante, mai ales în ce privește alergia medicamentoasă. Cutireacția și IDR nu se aplică decît în alergia umorală, pentru evidențierea anticorpilor reaginici fixați la piele. Aceste teste sînt cel mai adesea negative, căci cele mai multe dintre medicamente sînt haptene. Ele pot fi fals pozitive cînd este vorba de medicamente histaminoeliberatoare. În anumite cazuri, ele pot fi inconstante (20—40% pozitive) și adesea periculoase după penicilină, streptomicină, chiar la cutireacție. Epidermoreacția este mai puțin infidelă, dar nu se adresează decît dermatitei de contact.

Dintre numeroase probe in vitro ce se practică în prezent, amintim:

— hemaglutinarea pasivă care pune în evidență anticorpii IgG și IgM;

— anticorpii IgE antimedicamentoși care se pot evidenția și prin metode radioimunologice;

— precipitările în gel;

— testul de transformare limfoblastică;

Scanned with OKEN Scanner

— testul rozetelor, testul de inhibiție al migrării leucocitelor sau monocitelor ca și eliberarea de histamină din bazofile;

Pozitivarea unui singur test nu constituie decît un element de prezumție; coroborarea mai multor teste aduce argumente mai sigure.

7.3.14. TRATAMENTUL REACȚIILOR ADVERSE LA MEDICAMENTE

Înainte de instituirea oricărei terapii, se va suprima imediat și definitiv medicamentul sau medicamentele ce constituie cauza accidentului în chestiune, precum și pe cele înrudite cu acestea.

Prin folosirea unor mijloace adecvate situației se va căuta să se contribuie la eliminarea rapidă și neutralizarea drogului în cauză. În intoxicația medicamentoasă pe cale bucală, se vor face, cînd este cazul, spălături gastrice sau se vor da laxative și purgative care să contribuie la eliminarea sa mai rapidă.

În funcție de fiecare medicament ce provoacă reacție adversă, se pot folosi diferite substanțe cu rol de antidot chimic sau simptomatic. Astfel, în accidentele la methotrexat se folosește acidul folic etc.

Se poate ajuta eliminarea drogului pe cale renală prin administrarea unei cantități mari de lichide în perfuzii i.v. sau subcutanate (soluții glucozate 5%, soluții clorurate izotonice). În același scop se folosesc și diureticele.

În toxidermiile medicamentoase severe prin sensibilizare la mercur, se va utiliza un chelator antitoxic de tipul edetaminei. În manifestările alergice față de arsenic și aur se va asocia, la nevoie, dimercaptopropanolul (BAL). În manifestările alergice față de sărurile metalelor grele, de tipul eritrodermiilor edemato-vaziculoase, cunoscînd rolul important ce-l joacă infecția streptococică (biotropism), este indicată antibioterapia în funcție de tipul germenilor și de antibiogramă.

În terapia simptomatică și patogenică de urgență a reacțiilor alergice imediate la medicamente, se folosește adrenalina (vezi șocul anafilactic, edemul Quincke), antihistaminicele.

În erupții cutanate, cu tendință extensivă, generalizată, se administrează hemisuccinat de hidrocortizon 100—200—400 mg/24 de ore în perfuzii lente. După 24—48 de ore, odată cu ieșirea din stadiul acut, grav, dozele se diminuă și se poate trece la administrarea de corticoizi *per os*.

La cei cu iritabilitate neuropsihică și neurovegetativă se administrează tranchilizante și sedative.

Hiposensibilizarea la medicamente este un procedeu foarte periculos și se recomandă a fi efectuată cu toată precauția și numai dacă medicamentul este esențial pentru viața bolnavului.

BIBLIOGRAFIE

ALLAIN H., CHEVRANT-BRETON J., BENETON C. et al. — Conséquences dermatologiques indesirables des médicaments. Résultat d'une enquéte de pharmacovigilance, *Ann. Med. Interne*, 1983, 134: 530—536.

ALARCON SEGOVIA D. — Drug induced systemic lupus erythematosus and related syndromes, *Clin. Rheum. Dis.*, 1975, 1, 573.

AMON R. B., LIS A. W., HANIFIN J. M. — Allergic Contact dermatitis caused by idoxiuridine, Archives of Dermatology, Chicago, 1975, 111, 647.

AMBLARD P., BEANI J. C., REYMOND J. L. — Photo-allergie rémanente aux phénothiazines chez l'atopique, *Ann. Dermatol. Venereol.*, 1982, 109, 225—228.

Scanned with OKEN Scanner

ARNOLD K. A., JACK H. — Rate of cutaneous reactions to drugs, *Jour. Amer. Med. Jour.*, 1976, 235, 918.
BARETY M., ORTONNE J. P., CHICHMANIAN R. M. et al. — Pemphigus et traitement par la D-penicillamine, *Therapie*, 1982, 37, 471, 4.
BARRIERE H., BUREAU B., PLANCHON B. — Purpura par sensibilisation au 8 MOP au cours d'une PUVA-thérapie, *Nouv. Presse Méd.*, 1981, 10, 337.
BARRIERE H., DRENO B. — Les accidents cutanés induits par la D-penicillamine, *Quest Med.*, 1982, 35, 881—885.
BENVERNISTE M., CROUZET J., HAMBERG J.O. și col. — Pemphigus induits par la D-penicillamine dans la polyarthrite rheumatoide, *Nouv. Presse Med.*, 1975, 4, 3125.
BRAND C., DAVIDSON A., LITTLEJOHN G. și colab. — Hydralazine — induced lupus: no association with HLA-DR_4, *Lancet*, 1984, 1, 462.
BRUN P., BARAN R. — Pemphigoïde bulleuse induite par la chimiothérapie du psoriasis. À propos de 2 cas avec revue de la littérature, *Ann. Dermatol.* Venereol., 1982, 109, 461—468.
BONAFE J. L., MAZIERES B., BOUTEILLER G. — Trisymptôme de Gougerot induit par les anti-inflammatoires. Rôle du diclofénac? *Ann. Dermatol. Venereol.*, 1982, 109, 283—284.
CAMERON W., WINDT M., BORISH M. și colab. — A Complicated Case of Penicillin Allergy, Annals of Allergy, 1984, 12, 455.
CAPRON J., ESTESO A., FEUILHADE F. et al. — Nécroses digitales après bléomycine, *Therapie*, 1984, 39, 54—55.
CHALMERS A., THOMPSON D., STEIN A. E. și colab. — Systemic lupus erythematousus during penicillamine therapy for rheumatoid arthritis, *Ann. Int. Med.*, 1982, 97, 659.
CHRISTIAN B., CARAMAN PL., CLERC G. et al. — Vascularite systémique par allergie à la phénytoïne. Positivité du test de dégranulation des basophiles et du test de transformation lymphoblastique, *J. Med. Strassbourg*, 1980, 11, 81—82.
COLȚOIU AL. — Sindroame de urgență în dermatovenerologie. Ed. Medicală, Buc., 1976.
COLȚOIU AL., MATEESCU DESPINA — Considerații asupra reacțiilor adverse la Penicilină survenite în cursul tratamentului antiluetic, *Derm. Vener.*, 1979, 3.
COLȚOIU AL. — Medicația antiinflamatoare, imunosupresivă și antineoplazică, Ed. Medicală, Buc., 1980.
COLȚOIU AL., MATEESCU DESPINA, POPESCU SANDA — Dermatovenerologie, Ed. Didactică și Pedagogică, Buc., 1983.
CRONIN ETAIN — Contact Dermatitis. Ed. Churchill Livingstone, 1980.
CORRALES J. L., FERNANDEZ DE CORRES — Anaphylactic Hypersensitivity to Mercurochrome, *Annals of Allergy* 1985, 5, 230.
DE LA CHAPPELE CH., BRAVARD P., THOMINE E. et al. — Vascularite nécrosante et hémoragique au cours d'un traitement par le furosémide *Larc. Med.*, 1982, 2, 760—763.
DE WECK A. L., BUNDGAARD H. — Allergic reactions to drugs, Ed. Springer-Verlag, 1983.
DOUTRE M. S., BEYLOT C., LASALLE H. et al. — Pemphigus érythémateux induit par la D-pénicillamine, *Rev. Rhum. Mal. Osteoartic.*, 1983, 50, 167—168.
DOUTRE M. S., BEYLOT C., LASALLE H. et al. — Accidents cutanés de mécanisme immunologique dus à la D-penicillamine, *Bordeaux Med.*, 1983, 16, 97—104.
DRY F., LEYNADIER F. și col. — Reaction pseudo-anaphylactique à la procaine-pénicilline G. Trois cas de syndrome de Hoigné, *Nouv. Presse Méd.*, 1976, 5, 1401.
DUNGAIN W. G., MILLIKAN L. E. — Drug Eruption, *Medical Clinics of North America*, 1980, 64, 5, 983.
DUPRE A., CARRERE S., LAUNAIS B. et al. — Lichen plan avec photosensibilisation après pyritinol et puvathérapie, *Ann. Dermatol. Venereol.*, 1980, 107, 557—559.
GIRARD J. P., CUEVAS M. — Analyse clinique et immunologique de 1047 réactions allergiques à la pénicilline, *Schweiz. Med. Wschr.*, 1975, 105, 953.
GIRARD J. P., CATTIN S., CUEVAS M. — Immunological mechanisms and diagnostic tests in allergic drug reactions, *Ann. Clin. Res.*, 1976, 8, 74.
GODARD W., INGARGIOLIA F., TAVERNIER B. et al. — Lichen plan pemphigoïde et puvathérapie, *Ann. Dermatol. Venereol.*, 1983, 110, 69—74.
GUEST S., RAPPAPORT R., PHILIPPE F. et al. — Survenue de vergetures graves chez des adolescents atteints d'hyperplasie surrènale congénitale par défaut de

Scanned with OKEN Scanner